

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA.**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA.**



TÍTULO: Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Marzo – Julio del 2011.

Autores: Bra. Ineke Joel Avendaño Munguía

Bra. Tatiana Alejandra Rodríguez González.

Tutor: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas.

Managua, julio de 2011.

DEDICATORIA

Gracias Dios, por ser la razón de mi existir, por tu amor infinito y tu fidelidad sobrenatural, por haber permitido que culminara mi formación profesional.

A mi madre Luz Marina Munguía, por tu incomparable amor y por estar conmigo de forma incondicional, también a mi padre José Avendaño, gracias por sus conocimientos, ambos han sido un ejemplo a seguir.

A mi esposo Fernando Leiva, por estos años de amor y sinceridad y por alentarme siempre a seguir adelante, a mis dos pedacitos de cielo, Itza Fernanda y Gabriel David por ser la mayor alegría de mi vida y mi orgullo. Los amo mucho.

A mi hermana, gracias Tati por tu apoyo y por quererme tanto, te quiero mucho.

Y no puedo dejar de mencionar a mis mejores amigas y compañeras, Clara, Teresa, Flavia, porque con ellas aprendí a no darme por vencida tan fácilmente ¡Lo logramos!

Y a permanecer unidas por sobre todas las cosas, gracias chicas por ser mi segunda familia las quiero.

A mi compañera de tesis Tatiana Rodríguez, por estar juntas alcanzando este gran sueño.

Y ha todas las personas que han estado conmigo de manera emocional, espiritual, profesional, en esta ardua jornada, y en mi vida.

Gracias a todos.

Bra. Ineke Avendaño Munguía

DEDICATORIA

A Dios Por llevarme en sus brazos en momentos difíciles, tú que estas presente en cualquier lugar, cualquier momento, circunstancia y hasta donde permitas que sea yo.

A mis padres por su perseverancia, comprensión y paciencia. Gracias Mama por impulsarme a alcanzar esta meta.

A mis hermanas Liliana, Claudia por ser un ejemplo de seguir porque siempre ha luchado por sus sueños.

A mi amiga Indira Osorno por los hermosos e inolvidables momentos de amistad que hemos compartido, por sus palabras de motivación.

A mi amiga Tatiana Benavidez por compartir conmigo el lazo de la amistad durante años.

A ti por tu adorable compañía en mi afán por alcanzar mi sueño arrojándole destellos de paz a mi vida.

“No Ames Lo Que Eres, Si No Lo Que Puedes Llegar A Ser”

Bra. Tatiana Rodríguez González.

AGRADECIMIENTO

A Dios sobre todas las cosas por habernos permitido culminar este estudio.

A todos mis maestros que compartieron con nosotros su experiencia y conocimientos, ya que sin ellos no hubiese sido posible completar nuestra formación

Agradecemos de manera muy especial a nuestra tutora por su apoyo en este trabajo.

Las Autoras

RESUMEN

Palabras clave: Reacciones adversas medicamentosas, Carbamazepina, Medicamentos, factores de riesgo, Patologías.

El Presente del estudio tuvo como objetivo Determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Enero – Junio del 2011.

Se realizó un estudio Cualit-cuantitativa, retrospectivo de corte transversal.

La población y muestra se seleccionaron a conveniencia representada por 17 niños y niñas que tomaron Carbamazepina y presentaron reacciones adversas.

En el estudio encontramos los siguientes resultados:

El sexo femenino (niñas) predomina con 11 casos (64.70 %).

El sexo masculino (niños) representado por 6 casos (35.29 %).

Los niños y niñas se agruparon en dos rangos de edades:

De 6- 8 años: 6 niñas (35.29%) y 4 niños (23.52%).

De 9 – 12 años: 5 niñas (29.41 %) y 2 niños (11.76%).

Los factores de riesgo que los niños y niñas presentan al tomar Carbamazepina están:

Otras patologías como: el síndrome de Guillen Barre con 1 niño (5.88%), retraso mental con 2 niñas (11.76%), miopía severa con 1 niño (5.88%) y 3 niñas (17.64 %), microcefalia con 1 niña (5.88%)

Las reacciones adversas que se presentan en niños y niñas en estudio por el uso de Carbamazepina son: la cefalea con 2 niños y 5 niñas (41.18%), somnolencia con 3 niños y 2 niñas (29.42%), reacciones dermatológicas (fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa) con 3 niñas y 1 niño (23.53 %) y vómito a 1 niña (5.88%).

Al clasificar las reacciones adversas según la literatura observamos que las reacciones adversas comunes (cefalea, somnolencia vómito) se presentan en 13 niños y niñas (76.47 %), seguido de las reacciones adversas menos frecuentes tales como: reacciones dermatológicas (fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa) en 4 niños y niñas (23.52%).

TABLA DE CONTENIDO

I- APARTADO

1. ASPECTOS GENERALES

| | pág. |
|---------------------------------|-------------|
| 1.1. Introducción | 1 |
| 1.2. Antecedentes | 2 |
| 1.3. Justificación | 3 |
| 1.4. Planteamiento del problema | 4 |
| 1.5. Objetivos | 5 |
| 1.6. Hipótesis | 6 |

II. APARTADO

Marco Teórico

| | |
|---|----|
| 2.1 Farmacovigilancia | 7 |
| 2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas | 8 |
| 2.3 Convulsión y Epilepsia | 15 |
| 2.4 Clasificación de la convulsiones | 16 |
| 2.5 Generalidades de los Anticonvulsivantes | 32 |
| 2.6 Carbamazepina | 37 |

III APARTADO

Diseño Metodológico.

| | |
|---|----|
| 3.1 Tipo de estudio | 47 |
| 3.2 Descripción del ámbito de estudio | 47 |
| 3.3 Población y muestra | 48 |
| 3.3.1 Criterios de inclusión | 48 |
| 3.3.2 Criterios de exclusión | 48 |
| 3.4 Enumeración de Variables | 49 |
| 3.4.1 Operacionalización de las Variables | 50 |
| 3.5 Material y método | 51 |
| 4.1 Resultados | 52 |
| 4.2 Análisis y Discusión de Resultados | 53 |

APARTADO

| | |
|---------------------|----|
| 5.1 Conclusiones | 59 |
| 5.2 Recomendaciones | 60 |

| | |
|---------------------|----|
| BIBLIOGRAFÍA | 61 |
|---------------------|----|

GLOSARIO

ANEXOS

APARTADO I

GENERALES

APARTADO II

MARCO TEÓRICO

APARTADO III

DISEÑO METODOLÓGICO

APARTADO V

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBEN DARIO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA Y FARMACIA



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Pacientes Tratados Con Carbamazepina en el hospital infantil Manuel de Jesús rivera la mascota”.

➤ Datos generales del paciente.

Nombre: _____

Nº Expediente _____

Edad: 6-8 años_____ 8-10años_____ 10-12 años_____

Sexo: M_____ F_____

➤ Clasificación de la convulsiones :

Crisis parciales:

- Parciales simples _____
- Parciales complejas_____
- Parcial con Generalización Secundaria _____

Crisis Generalizadas:

- Ausencia Típica (pequeño mal) _____
- Ausencia Atípica _____
- Tónico-clónica generalizada (gran mal) _____
- Tónicas _____
- Clónicas _____
- Atónica _____
- Mioclonicas _____

3. Edad de inicio del cuadro clínico:

Menor de 1 año_____ 1-5 años_____ 6-9 años_____ 10 años _____

Reacciones Adversas:

- ✓ Mareos
- ✓ Somnolencia
- ✓ Ataxia
- ✓ Náuseas/vómitos
- ✓ Visión borrosa
- ✓ Confusión
- ✓ Cefaleas
- ✓ Fatiga
- ✓ Diplopía
- ✓ Alucinaciones visuales
- ✓ Oculomotoras
- ✓ Nistagmos
- ✓ Alteraciones del habla
- ✓ Movimientos anormales involuntarios
- ✓ Agitación
- ✓ Neuritis periférica
- ✓ Parestesias
- ✓ Depresión
- ✓ Fotosensibilidad
- ✓ Alopecia
- ✓ Urticaria
- ✓ Alteraciones de pigmentación de la piel

5. Resultados de laboratorio:

- Pruebas hepáticas: Normales_____ Anormales: _____ TGO: _____
- TGP: _____ No se realizaron: _____
- Biometría Hemática Completa: Normal: _____ Anormal: _____
- No se realizaron: _____ Hematocrito (menor al 33%): _____
- Leucocitos (5000-10,000xmm³): _____ Plaquetas (menor 250,000): _____

GLOSARIO

A

Ácido gamma-aminobutírico (GABA): es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Deriva del ácido glutámico, mediante la descarboxilación realizada por la glutamato Descarboxilasa. Tras la interacción con los receptores específicos, GABA es receptado activamente por la terminación y metabolizado.

B

Barrera hematoencefálica: es una barrera entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. La barrera impide que muchas sustancias tóxicas la atraviesen, al tiempo que permite el pasaje de nutrientes y oxígeno.

Barbitúricos: son drogas que actúan como sedantes del sistema nervioso central y, por virtud, producen un amplio esquema de efectos, desde sedación suave hasta anestesia.

Benzodiazepinas: son medicamentos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorrelajantes (relajantes musculares)

C

Cefalea: (del latín *cephalaea*,) hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello

Fatiga

D

Dolores musculares: Son comunes y pueden comprometer a más de un músculo al mismo tiempo. El dolor muscular también puede involucrar ligamentos, tendones y fascia, los tejidos blandos que conectan los músculos, huesos y órganos.

E

Encefalopatía Enfermedad que puede ser provocada por el VIH y que consiste en la degeneración del tejido cerebral.

Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella.

Epileptogénesis: Es el proceso mediante el cual un determinado grupo o circuito neuronal se convierte en hiperexcitable, pudiendo generar crisis epilépticas de forma espontánea. Este proceso puede tener un sustrato genético como ocurre en las epilepsias idiopáticas, o bien tratarse de un proceso secundario adquirido.

F

Farmacovigilancia: la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionados con ellos.

H

Hepatotoxicidad: Propiedad de ser tóxico para las células del hígado.

Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico

Hipoxia Cerebral: en la que el cerebro es privado de oxígeno a pesar de tener un flujo de sangre normal.

Hipoglucemia o hipoglicemia: es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50-60 mg por 100 ml. Se suele denominar shock insulínico, por la frecuencia con que se presenta en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina. Generalmente se asocia con alteraciones o pérdida del conocimiento

I

Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración

N

Nistagmos: es un movimiento involuntario e incontrolable de los ojos. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos.

O

Opistótonos: Es una afección en la cual el cuerpo se sostiene en una postura anormal y, por lo general, involucra rigidez y arqueamiento severo de la espalda, con la cabeza tirada hacia atrás. Si a una persona con Opistótonos se la dejara recostada de espaldas, sólo la parte posterior de la cabeza y los talones tocarían la superficie de apoyo.

P

Piloereccion: También llamada piel de gallina, se acompaña de castaño de dientes y de fuertes temblores.

T

Traumatismo: Son las lesiones de los tejidos u órganos, producidas por un agente externo mediante una acción violenta.

R

Retrospectivo: El estudio es realizado en un tiempo específico o determinado por los investigadores.

ABREVIATURAS

AMPA: 2-amino-3- (5- metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il.

SNC: Sistema Nervioso Central.

EEG: Electroencefalograma.

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ILDE: international league against epilepsy.

GABA: ácido gamma-aminobutirico.

1.1 INTRODUCCION

La Farmacovigilancia tiene como objetivo identificar las Reacciones Adversas al administrar un fármaco a dosis normales con la aparición de un determinado efecto indeseado, es por tal razón que la Farmacovigilancia en Nicaragua es una necesidad ya que esto ayudaría a garantizar a los consumidores que los medicamentos tengan una adecuada relación riesgo- beneficio.

En Nicaragua las crisis convulsivas en niños y niñas han aumentado según datos estadísticos del 2010 que registra El Ministerio de Salud (MINSa) estima, que en el país hay 17,622 personas que padecen crisis epilépticas de las cuales un 60 % corresponden a niños en edades de 4 – 12 años.

En la presente investigación se estudian las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en niños y niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. La que tiene como objeto: definir las edades según el sexo en las niñas y niños; determinar los factores de riesgos que propician la manifestación de estas, identificar las Reacciones Adversas que se presentan en niños y niñas.

La Carbamazepina está incluida en la lista de medicamentos esenciales del ministerio de salud (MINSa), es un anticonvulsivante indicado en crisis convulsivas parciales (compleja o simple); crisis convulsivas generalizadas (tónico- clónicas). Y en la que es muy común que se den reacciones adversas tales como: mareos, somnolencia, ataxia y náuseas/vómitos, visión borrosa, confusión, cefaleas, fatiga, diplopía, rash, urticaria y alteraciones de pigmentación de la piel entre otras.

1.2 ANTECEDENTES

No se encontraron estudios sobre el trabajo investigativo Reacciones adversas medicamentosas por el uso de Carbamazepina en niños y niñas con crisis convulsivas de 6 - 12 años. Por lo cual el presente trabajo proporcionará una fuente de información para la realización de futuros estudios.

1.3 JUSTIFICACION

En Nicaragua el programa de Farmacovigilancia está vigente, sin embargo las notificaciones y las evaluaciones de las reacciones adversas de los medicamentos no se realizan, esto conlleva a la práctica sin evidencias del uso de los medicamentos y permite ignorar los factores de riesgos que propician la manifestación de estas.

En el trabajo de investigación que se presenta, se realiza una valoración de las reacciones adversas medicamentosas que aparecen durante el uso de la Carbamazepina en niños y niñas con crisis convulsivas de 6–12 años, en el hospital Manuel de Jesús rivera “La Mascota”, proporcionando un aporte teórico y estadístico para la práctica médica que realizan los profesionales de salud en este hospital, así como referencia para posteriores investigaciones.

Las crisis convulsivas parciales se caracterizan porque la actividad convulsiva se originan en la corteza temporal o frontal en cambio las crisis convulsivas generalizadas originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales, ambas comienzan principalmente en la infancia debido a determinadas patologías (la Encefalopatía hipoxico- isquémica, traumatismo, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC, los trastornos metabólicos o de causa desconocida (Idiopática).

El medicamento de primera elección utilizado para disminuir estos episodios de crisis convulsivas es la Carbamazepina, las reacciones adversas que se manifiestan por su uso son: mareos, somnolencia, ataxia y náuseas/vómitos, cefaleas, visión borrosa, confusión, fatiga, diplopía o alucinaciones visuales entre las menos frecuentes encontramos: nistagmos, alteraciones del habla, rash, urticaria y alteraciones de pigmentación de la piel.

Con este trabajo se pretende contribuir con los profesionales de la salud involucrados en el proceso del uso de Carbamazepina del hospital Manuel de Jesús rivera “La Mascota”, con recomendaciones dirigidas a la importancia que tiene la notificación de reacciones adversa y el valor de tomarlas en cuenta al momento de indicar una terapéutica para mejorar la salud de la población.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Carbamazepina es uno de los medicamentos que ha mostrado utilidad terapéutica en crisis convulsivas parciales con sintomatología compleja o simple, crisis convulsivas generalizadas con componente clónico tónico y manifiesta reacciones adversas tales como: mareos, somnolencia, ataxia, náuseas/vómitos, visión borrosa, confusión, cefaleas, fatiga, diplopía o alucinaciones visuales, alteraciones de la coordinación u oculomotoras, nistagmos, alteraciones del habla, movimientos anormales involuntarios, agitación, neuritis periférica, parestesias, depresión, fotosensibilidad, alopecia, rash, urticaria y alteraciones de pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura, el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica, disnea, neumonitis, nefritis intersticial, pancreatitis. Lo que permite preguntarnos:

¿Cuáles son las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con Crisis Convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Marzo – Julio del 2011?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con Crisis Convulsivas de 6-12 años en el área de Neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Marzo – Julio del 2011.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar a la población en estudio de acuerdo a: Edad y Sexo.
2. Identificar los factores de riesgo (patologías asociadas y uso de otros medicamentos) a lo que están expuestos los niños y niñas en estudio.
3. Identificar las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas.
4. Clasificar las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas.

1.6 HIPOTESIS

El uso de la Carbamazepina como fármaco de primera elección en crisis convulsivas parciales y crisis generalizadas presenta reacciones Adversas Medicamentosas en niños y niñas de 6- 12 años.

2.1 Farmacovigilancia

A partir de trágicos episodios de la historia como el de la Talidomida surgieron consecuencias positivas; los gobiernos comenzaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad y se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy conocemos como Farmacovigilancia.

La historia de la Farmacovigilancia se remonta al menos 30 años atrás cuando la 20^a (vigésima) Asamblea Mundial de la Salud resolvió establecer un proyecto de carácter internacional para el monitoreo de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, el cual fue la base para el Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos que impulsa la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El objetivo de la Farmacovigilancia es conocer el comportamiento de los medicamentos en la población, es decir es la identificación de Reacciones Adversas descritas entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto indeseado.

La Farmacovigilancia juega un papel importante cuando se presentan errores en la medicación. Actualmente se le ha denominado análisis del riesgo y engloba tres aspectos principales: la identificación, la cuantificación y la evaluación de la aceptabilidad social del riesgo. Por lo que manifestamos que:

Farmacovigilancia: la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionados con ellos.

Para que un medicamento pueda ser comercializado debe pasar por los estudios pre-clínico y clínico correspondientes, con el fin de valorar la acción terapéutica, la dosis óptima y evaluación de efectos adversos. (Anónimo. www.wikipedia.org.)

2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) : Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas:

Según la relación con la dosis:

Tipo A- Dosis Dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa, debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinamias. El 75% de las Reacciones Adversas a Medicamentos son dosis dependientes.

Tipo B- Dosis Independiente: son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas de tipo B, pueden ser: inmunológicos, o no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos.

Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes auto inmunes muy específicos.

(Anónimo. www.wikipedia.org).

También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por Isoniacida.

Tipo C- se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos de Tipo C, pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública.

Tipo D- son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.

Tipo E- : Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).

Tipo F- : Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). (Anónimo. www.wikipedia.org).

Según la gravedad de la Reacción Adversa, estos pueden clasificarse en:

Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

Moderadas: aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual. (Anónimo. www.wikipedia.org)

Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la Reacción Adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente. (Anónimo. www.wikipedia.org).

Según el mecanismo de producción las Reacciones Adversas a Medicamentos se clasifican en:

Sobredosis relativa: el fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales.

Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con amino glucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.

Efectos colaterales: forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Ej: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anti-colinérgicos.

Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Ej: las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de disbacteriosis, que en definitiva sería el efecto secundario.

Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Esta genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. Ej.: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja. (Anónimo. www.wikipedia.org).

Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad solo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. (Anónimo. www.wikipedia.org).

Se describen cuatro tipos de Reacciones de Hipersensibilidad según los criterios de Gell y Coombs:

Tipo I: reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.

Tipo II: reacción citotóxica.

Es importante aclarar que desde el punto de vista clínico, no siempre es fácil distinguir un efecto colateral de uno secundario; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.

Tipo III: reacción por complejos antígeno-anticuerpo.

Tipo IV: reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía. (Anónimo: www.Enciclopedia Encarta.com)

Factores de riesgo para presentar Reacciones Adversas a Medicamentos.

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha probabilidad. Entre los factores de riesgo están los siguientes:

Edad: las RAM son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En los recién nacidos y niños, no han madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia.

Además en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo. (Anónimo: www.Enciclopedia Encarta.com).

Sexo: aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ej: las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos.

Patología asociada: la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

Polimedicación: El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos. (Anónimo: www.Enciclopedia Encarta.com).

Categorías de causalidad de Reacciones Adversas a Medicamentos.

Definitiva: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

Probable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. (Anónimo: www.Enciclopedia Encarta.com).

Posible: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/No clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

No evaluable/ inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (Anónimo: *www.Enciclopedia Encarta.com*).

Según el grado de conocimiento de la Reacción Adversa Medicamentosa:

Conocida: aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.

Poco conocida: hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.

Desconocida: no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico. Contraria al mecanismo de acción y además no descrita. (Anónimo: *www.Enciclopedia Encarta.com*).

Relación riesgo/beneficio de los medicamentos

Relación beneficio/riesgo: Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento; sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y su inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso inadecuado, la gravedad y el pronóstico de una enfermedad, etc.

Los beneficios son los efectos útiles cuando se usa por ejemplo para bajar la presión arterial, curar una infección o aliviar el dolor.

Los riesgos de los medicamentos son los chances de que algo no deseado o inesperado le ocurra cuando los usa. Estos pueden ser cosas poco serias como molestias estomacales o más serias como daño del hígado.

Cuando los beneficios del medicamento sobrepasan los riesgos conocidos, *la administración de drogas y alimentos* (FDA) considera que es lo suficientemente segura para aprobarla.

Hay varios tipos de riesgos con el uso de medicamentos:

1. La posibilidad de una peligrosa interacción entre el medicamento una comida, bebida, suplemento dietético (incluyendo vitaminas y medicamentos naturales), u otro medicamento.
2. El chance que el medicamento pueda no funcionar como se esperaba.
3. La posibilidad que el medicamento pueda causar problemas adicionales.

Cuando se receta un fármaco se valora mucho la relación riesgo/beneficio. El riesgo conocido, puede despreciarse si el beneficio es mayor por Ej: Las molestias de estómago quizá sean despreciables frente a la posibilidad de eliminar una infección pero no puede olvidarse que cualquier principio activo produce una serie de efectos simultáneos.

(www.dmsgbc.sld.cu/formulario/terminos.htm).

2.3 Convulsión y Epilepsia

Una convulsión: Es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincronicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (SNC).

De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador.

Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre el 5 y 10 % de la población tendrá al menos una convulsión durante sus vida; la incidencia es mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

Epilepsia: Se describe como un trastorno en el que una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente.

Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debido a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia.

El termino epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localio. *Enfermedades del sistema nervioso central Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2498*).

La incidencia de la epilepsia es de aproximadamente 0.3 a 0.5 % en las distintas poblaciones de todo el mundo, estimándose su prevalencia entre 5 y 10 por 1000 habitantes.

(Bertram G. Katzung. *Antiepilepticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 451*).

2.4 Clasificación de las Convulsiones

La identificación del tipo de convulsión que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnostica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico.

En 1981 la *liga internacional contra la epilepsia* (ILDE) publicó una versión modificada de la clasificación de las convulsiones epilépticas, que continua siendo un método útil de clasificación. Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas de las convulsiones y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG).

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales (focales) o generalizadas. Las parciales son aquellas en la que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral, en cambio las convulsiones generalizadas abarcan regiones difusas del encéfalo, simultáneamente.

Las primeras por lo general aparecen en caso de anormalidades estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del sistema nervioso central Harrison Principios de Medicina interna*. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2499).

2.4.1 Convulsiones parciales

Si la conciencia se mantiene totalmente durante las crisis, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina convulsión parcial simple. Si la conciencia se altera, la sintomatología es más compleja. Se producen síntomas motores, sensitivos, autónomos o psíquicos sin alteración evidente de la conciencia.

Las convulsiones parciales simples también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (Ej: parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída o vértigo) o del a función autónoma (enrojecimiento facial, sudoración, piloerección).

Las convulsiones parciales simples se originan en la corteza temporal o frontal y causando alteración en la audición, el olfato o las funciones corticales superiores (síntomas psíquicos). Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y pocos habituales (Ej: olor a gasolina) sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estomago o el tórax hasta la cabeza. (Fauci. Braunwald. Kasper.

Hauser Longo. Jameson. Localozo. Enfermedades del sistema nervioso central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2499).

2.4.2 Convulsiones parciales complejas.

Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por una actividad convulsiva focal que se acompaña de una alteración transitoria de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio.

El inicio de la convulsión consiste en una interrupción brusca de la actividad del paciente, se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del periodo que el paciente no recordara.

La inmovilidad del paciente se acompaña de automatismos, que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones.

Los automatismos constan de comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeo con los labios, de deglución, de coger cosas con las manos o bien de comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr.

Después de la convulsión el paciente exhibe un estado de confusión característico, o pudiendo durar un intervalo hasta que recupera por completo la conciencia desde segundos hasta 1 hora.

En pacientes con convulsiones parciales complejas el EEG interictal de rutina (es decir entre convulsiones) suele ser normal o bien exhibir pequeñas descargas denominadas puntas epileptiformes u hondas agudas. Como las convulsiones parciales complejas se suelen originar en la región medial del lóbulo temporal o en la región inferior del lóbulo frontal, es decir en regiones lejanas del cuero cabelludo, el EEG que se registra durante la convulsión no siempre ayuda a definir la ubicación.

2.4.3 Convulsiones parciales con generalización secundaria

Algunas convulsiones parciales se propagan hasta a ambos hemisferios cerebrales originando una convulsión generalizada, por lo regular del tipo tónico-clónico.

La generalización secundaria casi siempre es posterior a una convulsión parcial simple, especialmente si su foco se ubica en el lóbulo frontal, aunque también acompañan las convulsiones parciales originadas en cualquier parte del cerebro.

Es difícil distinguir entre una convulsión parcial con generalización secundaria y una convulsión generalizada tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular de la convulsión y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al inicio. (*Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2500*).

2.4.4 Convulsiones generalizadas

Las convulsiones generalizadas se originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo suelen, ser imposibles excluir por completo la existencia de una región focal, de actividad normal, que inicia la crisis antes de una rápida generalización secundaria.

Por este motivo, las convulsiones generalizadas se definen desde un punto de vista práctico como episodios clínicos y electrográficos bilaterales sin un comienzo focal detectable. Afortunadamente, cierto número de subtipos de convulsiones generalizadas tienen características peculiares que facilitan su diagnóstico clínico. (*Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2500*).

2.4.5 Crisis de ausencia (pequeño mal)

Las crisis de ausencia se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural, de forma característica la convulsión dura solo unos segundos, es decir la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal.

La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga convulsiva, pero las crisis de ausencia se suelen acompañar se signos

motores bilaterales sutiles, como movimientos de masticación o clónicos de pequeña amplitud de las manos.

Casi siempre las crisis de ausencia comienzan en la infancia (cuatro a ocho años de edad) o al principio de la adolescencia y son el tipo de convulsión principal en 15% a 20 % de los niños con epilepsia.

En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dé cuenta o no es capaz de comunicar su existencia ya que los signos clínicos de las convulsiones son muy sutiles, especialmente para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y la disminución del rendimiento escolar que son reconocidas por un profesor.

El sustrato electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas son las descargas generalizadas y simétricas de punta- onda de 3 Hz que comienzan y terminan bruscamente sobre un EEG de fondos normal. Los periodos de descargas punta-onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG muestra muchos más periodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente.

La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incluso las propias convulsiones y se utiliza de forma rutinaria cuando se registra el electroencefalograma.

Las crisis de ausencia típicas no se asocian a otros problemas neurológicos y responden bien al tratamiento con anticonvulsivante específicos. Aunque las estimulaciones varían aproximadamente entre el 60 y 70 % de estos pacientes tendrán una remisión espontánea durante la adolescencia. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localio. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2501*).

2.4.6 Convulsiones generalizadas tónico- clónicas (gran mal).

Las convulsiones generalizadas tónico- clónicas primarias son el tipo de convulsión principal de aproximadamente, 10% de todas las personas que sufren epilepsia.

Suelen ser también el tipo de convulsión más frecuente como consecuencia de trastornos metabólicos y por este motivo, aparecen con frecuencia en situaciones clínicas muy diversas.

La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este pródromo se debe de distinguir de las auras estereotipadas que se asocian a las convulsiones focales que se generalizan secundariamente.

La contracción tónica inicial de los músculos de la espiración y de la laringe produce un gruñido o grito ictal, se altera la respiración las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se torna cianótico, la contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua y hay un considerable incremento del tono simpático origina un aumento del tono simpático, de la presión arterial y del tamaño pupilar.

Al cabo 10 a 20 segundos, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica periodos de relajación muscular. Los periodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que normalmente no dura más de un minuto.

La fase posictal se caracteriza por la falta de respuesta la placidez muscular y la salivación excesiva que originan una respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea; de igual manera este momento aparece incontinencia vesical o intestinal.

Gradualmente los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este periodo de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal.

A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que continúan por muchas horas.

En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la alteración de la conciencia de la fase posictal en ocasiones se prolonga durante varias horas.

Durante la fase tónica de las convulsiones el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas.

Las crisis tónicas breves, que duran únicamente unos segundos, tienen un interés especial puesto que se asocian a síndromes epilépticos conocidos, que tiene unos fenotipos de convulsiones mixtas, como por ejemplo el síndrome Lennox- Gastaut. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central .Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2502*)

2.4.7 Convulsiones atónicas.

Las convulsiones atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante uno a dos segundos, del tono muscular postural, la conciencia se altera brevemente pero no suele haber confusión posictal.

Algunas convulsiones provocan solo una rápida caída de la cabeza, como un asentamiento, mientras que la convulsiones más prolongadas harán que le paciente se caiga.

Este fenómeno es muy espectacular y extremadamente peligroso ya que el paciente tiene riesgos de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de punta –honda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que tienen relación con la pérdida del tono muscular.

Al igual que las convulsiones tónico puras las convulsiones atónicas se acompañan de síndromes epilépticos conocidos. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central .Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2502*)

2.4.8 Convulsiones Mioclonicas.

Una mioclonica es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o del cuerpo entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de la Mioclonica es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando nos quedamos dormidos.

Las Mioclonicas patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anoxicas.

Las convulsiones mioclonicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos puesto que están originadas por una disfunción cortical (frente a las de origen sub cortical o medular).

En el EEG se observan descargas sincrónicas en ambos lados de la punta– hondas sincronizadas con el mioclono, aunque en ocasiones son disimuladas por artificios cinéticos.

2.4.9 Convulsiones no clasificadas.

No todo los tipos de convulsiones se pueden clasificar como parciales o generalizadas, esto es especialmente cierto en el caso de las convulsiones de los neonatos y los lactantes. En esta época de la vida, los fenotipos peculiares de las convulsiones son, fruto de las diferencias en cuanto a funciones y conexiones neuronales del SNC inmaduro en comparación del SNC maduro.

2.4.10 Síndromes Epilépticos.

Existen más de 40 tipos diferentes de epilepsias. Síndrome epiléptico es el nombre de un conjunto de signos y síntomas, que incluyen uno o más tipos de crisis epiléptica junto con sintomatología no necesariamente convulsiva, como por ejemplo, retardo mental o psicomotor, y que pese a constituir una entidad diferenciable clínicamente, puede tener diversas causas.

En los síndromes epilépticos hay prueba suficiente (observaciones clínicas del EEG, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. (*Principios de medicina interna* (2000) Pág. 2595).

2.4.11 Epilepsia Mioclonica juvenil (JME).

Es un trastorno convulsivo generalizado de causa desconocida que aparece al inicio de la adolescencia y que se caracteriza por sacudidas Mioclonicas bilaterales que pueden ser únicas o repetitivas. Son convulsiones frecuentes por la mañana después de despertar y en ocasiones son desencadenadas por la privación de sueño.

Este síndrome es por lo demás benigno y aunque no es frecuente que se produzca una remisión frecuente las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localio. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central Harrison Principios de Medicina interna*. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2503)

2.4.12 Síndrome de Lennox Gastaut.

Este síndrome afecta a niños y se caracteriza por la siguiente triada:

1. Múltiples tipos de convulsiones.
2. Descargas de puntas- onda lenta.
3. Alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos.

Este síndrome se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas entre ellas anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neural difusa. (Diccionario Médico Zamora. Segunda edición. Imprelibros S.A. de Cali. Pág. 140).

2.4.13 Síndrome de epilepsia del lóbulo temporal mesial (MTLE).

Es el síndrome más frecuente que se acompaña de convulsiones parciales complejas y es un ejemplo de epilepsia parcial sintomática con algunas características de tipo clínico electroencefalografico y patológico.

Las imágenes por resonancia magnética de alta resolución permiten identificar a la típica esclerosis del hipocampo que en muchos pacientes, parece ser un elemento fundamental de

la fisiopatología del MTLE. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2503*).

2.4.14 Etiología de las convulsiones y epilepsia.

Teniendo en cuenta el gran numero de factores que controlan la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y por tanto muchas causas distintas de convulsiones y epilepsia.

Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que median algunas situaciones que originan convulsiones o epilepsia en un paciente en particular.

- **El cerebro normal**

Un cerebro normal bajo determinadas circunstancias es capaz de sufrir una convulsión y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las convulsiones. Por ejemplo la fiebre induce convulsiones en algunos niños que son sanos y que no presentan nunca problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo las convulsiones febriles aparecen solo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos factores endógenos subyacentes que influyen sobre el umbral para sufrir una convulsión.

Algunos de estos factores son claramente genéticos ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también desempeña un papel importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración del cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.

- **Algunos procesos tienen muchas probabilidades de producir un trastorno convulsivo crónico**

Uno de los mejores ejemplos son los traumatismos craneales penetrantes graves, que se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta el 50%. La propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas

lesiones provocan alteraciones anatomopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable.

Este proceso se conoce como Epileptogenesis y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo se pueden considerar como factores epileptogenos. Otros procesos que se asocian con Epileptogenesis son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC.

De igual modo las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conllevan procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptogenos.

(Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localio. Enfermedades del Sistema Nervioso Central Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2505).

- **Las convulsiones son episódicas**

Los pacientes con epilepsia sufren convulsiones de forma intermitente y según la causa subyacente en el periodo entre las convulsiones muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses e incluso años. Esto sugiere que existen factores desencadenantes importantes que inducen convulsiones en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes son responsables de convulsiones aisladas en algunas personas sin epilepsia.

Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos factores fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual y de igual manera comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de la convulsiones y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptogenos y factores desencadenantes.

El papel potencial de cada uno de ellos debe de ser considerado minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones.

Por ejemplo la identificación de factores predisponentes (antecedentes familiares con epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a vigilarlo con más frecuencia y realizar una evaluación diagnóstica más agresiva. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2505*)

2.4.15 Factores de Riesgo

La edad del paciente es uno de los factores que determina tanto la incidencia como el origen más probable de las convulsiones o epilepsia.

Son causas potenciales durante el periodo neonatal y la primera infancia, la encefalopatía hipóxico- isquémica, traumatismo, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos.

Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, son propensos a sufrir convulsiones por abstinencia de drogas después del parto. La hipoglucemia y la hipocalcemia que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en puerperio.

Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después de que el niño inicia su alimentación de forma regular, generalmente dos o tres días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B₆), una causa de convulsiones neonatales se corrige con piridoxina.

Las convulsiones más frecuentes que aparecen después de la lactancia y al comienzo de la infancia son las convulsiones febriles, que son convulsiones que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infecciones del SNC ni otras causas definidas. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2506*)

Las convulsiones febriles suelen aparecer entre los 3 meses y 6 años de edad con un pico de incidencia entre 18 y 24 meses. Una convulsión febril simple es un suceso aislado breve y simétrico. Las crisis febriles complejas son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran más de 15 minutos o tienen signos focales.

Un 33% aproximadamente de los pacientes con convulsiones febriles tendrán una recidiva pero menos del 10% sufre tres o más episodios. Las recidivas son muchos más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida.

La infancia es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños normales presentan convulsiones generalizadas tónico- clónicas idiopáticas si otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos.

La adolescencia y el comienzo de la edad adulta constituyen un periodo de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética como la de JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias o las lesiones adquiridas del SNC, comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC, tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencias de alcohol.

Un paciente con una herida craneal, una fractura craneal deprimida, una hemorragia intracraneal y un coma postraumático prolongado, tiene de 40% a 50 % de probabilidades de presentar epilepsia.

Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de un año después del traumatismo, aun que se conocen intervalos de hasta 10 años o más.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperglucemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen convulsiones a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrino, hematológico, vasculitis y muchas otras enfermedades isquémicas producen convulsiones durante un margen de edad muy amplio

(Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localzo. Enfermedades del Sistema Nervioso Central Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2506)

La Carbamazepina es un potente inductor enzimático, por lo que puede aumentar el metabolismo hepático de determinados medicamentos, con los que puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos y disminución de su efecto terapeutico.

Existen datos clínicos de esta interacción con los siguientes medicamentos: benzodiazepinas (Alprazolam, Diazepam, Clonacepam, Midazolam) hay una reducción de niveles benzodiazepínicos, con pérdida de eficacia terapéutica; Antibacterianos macrólidos (Claritromicina, Eritromicina).

2.4.16 Mecanismos del Inicio y Propagación de las Convulsiones.

La actividad producida parcial comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes, es decir, existe una fase de inicio de la convulsión y otra fase de propagación de la convulsión.

La fase de inicio se caracteriza por dos sucesos concurrentes que tienen lugar en el grupo de neuronas:

- 1) descarga de potenciales de acción de alta frecuencia
- 2) hipersincronización.

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región sincudante de una inhibición creada por las neuronas inhibitorias.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de convulsión. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas por medio de la activación directa de los receptores de los aminoácidos en todo el SNC.

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de gran parte de las convulsiones generalizadas es aún muy rudimentaria y refleja el limitado conocimiento que tenemos sobre la conectividad del cerebro en determinado sistema.

2.4.17 Causas Genéticas de la Epilepsia

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes símbolos epilépticos han supuesto el avance reciente más importante de la investigación de la epilepsia. Hasta la fecha, todas las mutaciones que se han identificados son responsables de formas pocos frecuentes de la epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual.

Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, responsables de la forma más frecuente de la epilepsia idiopática constituye un reto. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2507*).

2.4.18 Diagnostico Diferencial de las Convulsiones.

Algunas veces para obtener un diagnostico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como vigilancia con video, EEG, estudios de sueño o estudios electrofisiológicos cardiacos.

- **Sincope**

Se trata de un sincope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de estar sentado.

Se suele describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotipada, que comprende debilidad, sudoración, náusea, y visión en túnel, sufriendo a continuación pérdida de conocimiento relativamente breve.

Es posible que al inicio de un sincope exista un periodo breve de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del desvanecimiento y por ello sufre de una disminución sostenida de la perfusión cerebral. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localozo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2508*)

- **Convulsiones Psicógenas.**

Son comportamientos de naturaleza no epilépticas que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico.

Suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose solo en datos clínicos.

El diagnóstico de convulsiones psicógenas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia ya que con frecuencia ambos coexisten. (Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser Longo. Jameson. Localo. *Enfermedades del Sistema Nervioso Central Harrison Principios de Medicina interna. 17ª edición, México: McGraw - Hill Interamericana editores, Pág. 2508*)

2.4.19 Pruebas de Laboratorio

Los análisis de rutina están indicados para identificar la causa metabólica más frecuente de las convulsiones, como son las alteraciones de los electrolitos, glucosa, calcio o magnesio y la enfermedad hepática o renal. Se debe realizar un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha desarrollado un factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe sospecha de meningitis, encefalitis o síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH).

2.4.20 Estudios Electrofisiológicos.

Si el paciente tiene un probable trastorno convulsivo será sometido a una evaluación electroencefálica. Es posible hacer el diagnóstico durante la presencia de una actividad convulsiva electrográfica durante el hecho.

Sin embargo la ausencia de la actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo ya que las convulsiones simples o complejas se pueden originar en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos.

Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

La magnetoencefalografía (MGE) es otro estudio para visualizar la actividad cortical, se miden los pequeños campos magnéticos generados durante la actividad de esa zona.

2.4.21 Imagenología Cerebral

Todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente se deben someter a un estudio imagenológico para determinar si existe una anomalía estructural subyacente responsable de las convulsiones.

La única posible excepción a esta regla, son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencia.

2.4.22 Mecanismo de Acción de los Fármacos Anticonvulsivantes.

Los fármacos anticonvulsivantes actúan bloqueando el inicio o la propagación de las convulsiones y en este fenómeno participan diversos mecanismos y la mayor parte de los medicamentos poseen mecanismos de acción múltiples; entre ellos, la inhibición de los potenciales de acción supeditado al Na^+ actuando según las frecuencias (Fenitoina, Carbamazepina), la inhibición de los canales del Ca^+ supeditados al voltaje (Fenitoína), la disminución del glutamato (Lamotrigina), la potenciación de la función de los receptores del GABA (Benzodiacepinas y Barbitúricos).

En contraste con el número relativamente alto de fármaco antiepiléptico que atenúa la actividad convulsiva, actualmente no existen fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. (*Bertram G. Katzung. Antiepilépticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 453*).

2.4.23 Tratamiento con Fármacos Anticonvulsivantes

En la mayoría de los pacientes con epilepsia los anticonvulsivantes constituyen la base del tratamiento.

La finalidad es prevenir completamente las convulsiones sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una dosificación que al paciente le resulte fácil seguir.

El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento ya que algunos fármacos anticonvulsivantes presentan acciones diferentes frente a distintos tipos de convulsiones. (*Bertram G. Katzung. Antiepilépticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 454*).

2.4.24 Cuando comenzar el Tratamiento con Fármacos Anticonvulsivantes

Se debe de comenzar en todo paciente con convulsiones epilépticas recurrentes de causas desconocidas que no se puede corregir.

Existe una controversia sobre cuando empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. El riesgo en una paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimadores que varían desde el 31 al 71 % en los primeros 12 meses después de la convulsión.

Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones y que están permitidos de forma general son los siguientes:

- exploraciones neurológicas anormales.
- convulsiones que se presentan como estatus epilépticos.
- parálisis posictal de Todd.
- Antecedentes familiares frecuentes de convulsiones.
- EEG anormales. (*Bertram G. Katzung. Antiepilépticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 455*).

2.5 Generalidades de los Anticonvulsivantes

Antes de que los anticonvulsivantes se descubrieran y desarrollaran, el tratamiento para las convulsiones consistía en trepanación, aplicación de ventosas y administración de hierbas y extractos animales.

En 1857 Sir Charles Locock informo el uso exitoso del bromuro de potasio para el tratamiento de las crisis catameniales pero el mayor problema de los bromuros era su elevada toxicidad, sustituyéndose éstos con la entrada de los barbitúricos a principios del siglo XX.

Los primeros barbitúricos comercializados fue el ácido dietilbarbitúrico, también conocido como barbital, malonal y gardenal, fue sintetizado en 1881 por Conrad y Guthzeit. A partir de barbital, empezaron a sintetizarse nuevos barbitúricos; uno de los cuales, el fenobarbital, sintetizado por Hörlein en 1911; pronto se convertiría en el rey de los barbitúricos, siendo menos tóxico y más efectivo que los bromuros.

En los años 30 el fenobarbital sustituiría de forma definitiva a los bromuros como tratamiento en las epilepsias. Como derivados de éste, aparecerían, en el año 1932 aparecería el mefobarbital.

Luego Houston Merrit descubrirían la Fenitoina en 1938 y su poder anticonvulsivo y por primera vez se demostraba que un fármaco antiepiléptico no tenía que ser necesariamente un hipnótico al ser este un medicamento sin efecto sedante.

En 1946 se introdujo como medicamento de elección para las ausencias, la trimetadina y en 1958, la Etosuximida. A finales de 1950 entra la Carbamazepina, otro de los fármacos más prescritos en las crisis convulsivas junto con el fenobarbital, ampliando el arsenal terapéutico y frenando el uso de los barbitúricos.

Las benzodiacepinas entrarían en el mercado terapéutico sobre 1960. En 1968 salió al mercado una de las el Diazepam y a lo largo de todos estos años se han ido introduciendo derivados de las benzodiacepinas como el Loracepam.

En 1978 se comercializó en Estados Unidos el ácido Valproico, aunque se había sintetizado en 1881, su efecto anticonvulsivante había permanecido sin descubrir hasta que fue utilizado de forma experimental para la búsqueda de fármacos anticonvulsivantes.

En los años siguientes han ido entrando en el mercado un amplio número de fármacos anticonvulsivantes como la Vigabatrina, Gabapentina, Topiramato, Tiagabina, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Zonixamida, Levetiracetam.

2.5.1. Fármacos Anticonvulsivos

- **Inhibidores de la excitación**

Bloquean los canales de Na⁺

Los bloqueantes puros de sodio son efectivos en ataques parciales y secundariamente generalizados, y en cuadros generalizados tónico-clónicos, pero no lo son en cuadros de ausencia.

Fenitoína

Es efectiva para suprimir las crisis convulsivas tónico-clónicas y parciales y es el agente de elección para la terapéutica inicial, sobre todo en adultos. Posiblemente el antiepiléptico más experimentado. La eficacia es semejante a la de Carbamazepina pero el margen terapéutico es muy estrecho.

Carbamazepina

Esta inicialmente se aprobó como anticonvulsivo en 1974, desde 1960 se ha utilizado para tratar la neuralgia del trigémino, en la actualidad se considera un medicamento primario para la terapia de las convulsiones parciales y generalizadas.

Lamotrigina

Agente aprobado para el tratamiento de crisis parciales simples o complejas además de las crisis tónico-clónicas.

Acido Valproico

Tiene un mecanismo de acción múltiple y como consecuencia es el antiepiléptico de mayor amplitud de acción disponible, especialmente útil en cuadros mixtos. Su aplicación está limitada por los problemas de hepatotoxicidad (muy raros, pero graves) que aparecen generalmente en niños menores de dos años bajo politerapia, sobre todo si tienen otras patologías concurrentes.

Topiramato

Actúa a un triple nivel, lo que justifica en parte la amplitud de su espectro ya que modula el funcionamiento de los canales iónicos del sodio (Na^+) dependientes del voltaje, implicados en la producción y propagación del potencial de acción epileptógeno, favorece la acción neuroinhibitoria del GABA, al incrementar la respuesta a éste por los receptores GABA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloruro (Cl^-) y reduce la acción neuroexcitadora del ácido glutámico sobre los receptores AMPA/kainato. (*Farmacología 2004 Pág. 171-178*).

Bloquean los canales de Ca^{++}

Los bloqueantes puros de calcio tienen eficacia restringida, centrada especialmente en los ataques de ausencia.

Etosuximida

Es el agente primario para tratar las crisis de ausencia. Disminuye la propagación de la actividad eléctrica anormal en el tejido cerebral y es de primera elección en las crisis de ausencia. . (*Farmacología 2004 Pág. 171-178*)

- **Potenciadores de la inhibición**

Acción directa sobre canales de Cl^-

Los medicamentos de este grupo tienen el inconveniente general de producir sedación, por lo que no se consideran de primera elección

Fenobarbital

Fue el primer antiepiléptico eficaz y sigue conservando su utilidad terapéutica. Tiene menos efectos secundarios no relacionados con el SNC que la mayoría de las alternativas, pero los efectos centrales (somnolencia en niños) lo han relegado a tratamiento de segunda línea.

Benzodiacepinas

Varias de las Benzodiacepinas poseen actividad antiepiléptica. El Clonacepam se emplea para el tratamiento crónico, en tanto la Diazepam es el tratamiento agudo del estado epiléptico.

Los inconvenientes generales de las benzodiazepinas son la pérdida de eficacia en tratamientos prolongados y que la suspensión induce la reactivación de los ataques.

Estimulan la liberación presináptica del GABA.

Son medicamentos nuevos y por tanto comparten las características de estar poco experimentados (se han ensayado como terapia adicional en cuadros refractarios) y de tener en principio menos efectos adversos que los antiepilépticos clásicos.

Vigabatrina

Producen acumulación de GABA por inhibición irreversible del enzima GABA-transaminasa. Es eficaz en cuadros parciales y tónico-clónicos generalizados primaria o secundariamente.

Gabapentina

Se diseñó para actuar como agonista del GABA de actividad central. Se usa por el momento en cuadros parciales o secundariamente generalizados resistentes al tratamiento convencional. La tolerancia parece bastante buena. La semivida plasmática es corta, necesitando tres administraciones diarias

Tiagabina

Inhibe de la captación del GABA por las neuronas y las célula de la glía, incrementando así la concentración del GABA en el espacio sináptico y con ello la capacidad neuroinhibitoria de este neurotransmisor. Presenta un perfil toxicológico relativamente benigno.

2.6 Carbamazepina

2.6.1 Descripción

Carbamazepina es un fármaco que pertenece al grupo de los Aminoestilbeno, inicialmente fue aprobado en Estados Unidos como anticonvulsivos en 1974.

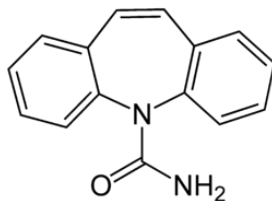
Se ha utilizado desde el decenio de 1960 para tratar la neuralgia del trigémino, en la actualidad es considerado un medicamento primario en el tratamiento crisis convulsivas parciales(compleja o simple),crisis convulsivas generalizadas(clónica-tónico),formas epilépticas mixtas. Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco depresiva.

(Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM CAD 2010).

Disminuye la propagación de los impulsos anormales en el cerebro al suprimir los canales de sodio y al anular los potenciales de acción repetitiva en el foco epiléptico. *(Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007 Pág. 500).*

2.6.2 Fórmula Química

La fracción ureido- N- CO- NH₂ presente en el anillo heterocíclico de la mayoría de los anticonvulsivantes también se encuentra en la Carbamazepina.



Fuente: (Bertram G. Katzung. Antiepilepticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 457).

2.6.3 Mecanismo de Acción de la Carbamazepina

Bloquea los canales de sodio dependientes de potencial, interaccionando con su forma inactivada, lo que explica que actúe de forma selectiva sobre aquellas neuronas que sufren descargas epilépticas, en las que se incrementa el número de estos canales inactivados.

Como anticonvulsivo, realiza una depresión del núcleo ventral anterior del tálamo, antineurálgico, actúa sobre el sistema nervioso central, disminuyendo la transmisión sináptica, la cual da lugar a la descarga neuronal, antimaníaco, su efecto estará relacionado con la disminución del AMPc, el cual aumenta con este trastorno. (*Bertram G. Katzung. Antiepilépticos. Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, Pág. 457*).

2.6.4 Farmacocinética de la Carbamazepina

La farmacocinética: tiene por objetivo establecer la relación más cuantitativa entre dosis y efecto y el marco de referencia que es posible interpretar las cuantificaciones de las concentraciones de fármacos en los líquidos biológicos.

Absorción: Las concentraciones plasmáticas estacionarias de Carbamazepina, es decir, la “gama terapéutica”, fluctúan de forma considerable entre individuos: en la mayoría de los pacientes se han observado valores de entre 4 a 12 $\mu\text{g/ml}$ (equivalentes de 17 a 50 $\mu\text{mol/l}$).

Distribución: el volumen de distribución oscila desde 0.8 a 1.9 l/kg. Atraviesa la barrera placentaria, se une a proteínas plasmáticas entre 70 y 80%.

La concentración de la sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y la saliva es un reflejo de la porción no unida a proteínas en el plasma (entre 20 y 30%).

Las concentraciones en la leche materna resultaron equivalentes entre 25% y 60% de los niveles plasmáticos.

Metabolismo: se biotransforma en el hígado. Tras administrar la Carbamazepina por vía oral una sola vez, cerca de 30% se registra en la orina en forma de productos finales.

Eliminación: La vida media de eliminación de la Carbamazepina sin cambio es de 36 horas en promedio, posterior a una dosis oral única donde con la administración repetida, es de 16 a 24 horas, dependiendo de la duración de la medicación.

En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (por Ej: Fenitoína), se han encontrado valores de vida media en promedio de 9 a 10 horas.

Después de la administración de una dosis oral única de 400 mg de Carbamazepina, 72% se excreta en la orina y 28% en las heces. En la orina, aproximadamente 2% de la dosis es recuperada sin cambio y alrededor de 1% en forma del metabolito farmacológicamente activo. (Bertram G. Katzung. *Antiepilépticos. Farmacología Básica y Clínica*, Editorial El Manual Moderno, Pág. 454).

2.6.5 Farmacodinamia

La farmacodinamia: es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. (Goodman, Louis S.; Gilman, Alfred. (2007). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*.)

El mecanismo de acción de la Carbamazepina sólo ha sido parcialmente dilucidado. La Carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios.

Es concebible que la prevención de descargas repetitivas de potenciales de acción dependientes de sodio en neuronas despolarizadas vía uso y bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes puede ser el principal mecanismo de acción.

El bloqueo de los canales de sodio y la reducción de la liberación de glutamato producirían la estabilización de la membrana neuronal, responsable de su acción antiepiléptica.

La efectividad de su acción anticonvulsivante más importante es su acción sobre el efecto *kindling* de actividad propagada de la amígdala.

Su efecto en la manía estaría mediado a través de la disminución de AMPc, que está aumentado en este trastorno (www.eutimia.com/.../carbamazepina.htm2011).

2.6.6 Interacciones

El paracetamol puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y disminuir los efectos terapéuticos de esta droga de igual manera puede disminuir el efecto de los corticosteroides debido al aumento del metabolismo de éstos.

Se estimula el metabolismo hepático de las xantinas (teofilina, aminofilina), pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes derivados de la cumarina por inducción de la actividad enzimática microsómica hepática, la disminución de las concentraciones séricas y reducción de las vidas medias de eliminación de Primidona, ácido Valproico, barbitúricos, benzodiacepinas o anticonvulsivos del grupo succinimida o hidantoína.

Se potencian los efectos depresores sobre el SNC con el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos, haloperidol, loxapina, fenotiazinas o tioxantenos. La cimetidina puede aumentar la concentración plasmática de Carbamazepina, los anticonceptivos orales que contengan estrógenos, Levotiroxina, Mexiletina, Quinidina.

Pueden inhibir el metabolismo de la Carbamazepina el Danazol, Diltiazem, Eritromicina, Dextropropoxifeno o Verapamilo. En pacientes tratados con dosis elevadas de Mebendazol se ha demostrado que disminuyen las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina.

(www.eutimia.com/.../carbamazepina.htm 2011).

2.6.7 Contraindicaciones

Arritmias cardíacas, antecedentes de depresión de la médula ósea. Deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio en presencia de embarazo, lactancia, diabetes mellitus, glaucoma, disfunción hepática o renal y reacciones hemáticas adversas por otros medicamentos.

(Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2005). MINSA/CIMED. Sexta edición.)

2.6.8 Reacciones Adversas Medicamentosas

Las reacciones adversas más frecuentes: son los mareos, somnolencia, ataxia y náuseas/vómitos; en el sistema nervioso central incluyen visión borrosa, confusión, cefaleas, fatiga, diplopía o alucinaciones visuales.

Otras reacciones adversas como menos frecuentes: son alteraciones de la coordinación u oculomotoras, nistagmos, alteraciones del habla, movimientos anormales involuntarios, agitación, neuritis periférica, parestesias, depresión.

Los efectos adversos dermatológicos de la Carbamazepina incluyen fotosensibilidad, alopecia, urticaria y alteraciones de pigmentación de la piel. También se han descrito dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura, diaforesis y agravamiento del lupus eritematoso sistémico.

Reacciones adversas Raras: como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica. Además pueden aparecer síntomas aislados o combinados de múltiples maneras y pueden afectar al hígado, la piel, el sistema inmunitario, los pulmones (disnea, neumonitis), los riñones (nefritis intersticial), el páncreas (pancreatitis), el miocardio o el colon.

2.6.9 Dosificación

Niños menores de 6 años:

Tratamiento inicial: 10 a 20 mg/kg/día dos o tres veces al día. Aumentar semanalmente hasta lograr la respuesta clínica óptima, administrando 3 ó 4 veces al día.

Mantenimiento: Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza con dosis diarias menores de 35 mg/kg. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles en plasma para determinar si se encuentran en el intervalo terapéutico.

No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad de Carbamazepina para uso con dosis por arriba de 35 mg/kg/24 horas (*Manual Harriet Lane de pediatría, verónica l. gunn, Cristian enchiva Pág. 627*).

Niños de 6 a 12 años:

Tratamiento inicial: Administrar 10 mg/ Kg. /hrs, dos veces al día. Aumentar en intervalos regulares, agregando hasta 100 mg/día, usando un régimen de dosificación de dos veces al día para las tabletas de liberación prolongada de Carbamazepina, o un régimen de 3 ó 4 veces al día, hasta que se obtenga la respuesta óptima.

En general, la dosis no debe exceder de 1,000 mg/día. (*Manual Harriet Lane de pediatría, verónica l. gunn, Cristian enchiva Pág. 627*).

Mantenimiento: Ajustar la dosis en el nivel mínimo efectivo, usualmente 400 a 800 mg/día.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Tratamiento inicial: Administrar 200 mg, dos veces al día en tabletas. Aumentar en intervalos semanales agregando hasta 200 mg/día, usando un régimen de dosificación de dos veces al día para las tabletas de liberación prolongada de Carbamazepina, o un régimen de 3 veces o 4 veces al día para otras formulaciones hasta que se obtenga la respuesta óptima.

En general, la dosis no debe exceder de 1,000 mg/día en niños de 12 a 15 años y de 1,200 mg/día en pacientes mayores de 15 años. En casos excepcionales se ha usado dosis de hasta 1,600 mg en adultos.

Mantenimiento: Ajustar la dosis al nivel mínimo efectivo, usualmente entre 800 y 1,200 mg/día. (*Manual Harriet Lane de pediatría, verónica l. gunn, Cristian enchiva Pág. 627*)

Terapia de combinación: Carbamazepina se puede usar sola o con otros agentes antiepilépticos. Cuando se agrega a una terapia anticonvulsiva existente, el fármaco se debe agregar poco a poco, mientras los otros agentes antiepilépticos se mantienen o disminuyen gradualmente; excepto la Fenitoina, la cual debe aumentarse.

No debe usarse combinada con Clozapina, debido al aumento de depresión de la médula ósea y agranulocitosis. (*Manual Harriet Lane de pediatría, verónica L. gunn, Cristian enchiva Pág. 627*)

2.6.10 Precauciones

Considerar riesgo/beneficio en los siguientes casos: Alcoholismo activo (puede potenciar depresión del SNC, además puede acelerar el metabolismo de la Carbamazepina); Enfermedades conductuales (psicosis latente puede ser activa o agitación o confusión puede producirse en los ancianos especialmente cuando es usada junto con otro fármaco), deterioro cardíaco incluyendo enfermedad cardíaca orgánica e insuficiencia cardíaca congestiva; Enfermedad de las arterias coronarias; Diabetes; Glaucoma; Presión intraocular aumentada; Antecedentes de reacciones adversas hematológicas a otro medicamento; Insuficiencia hepática; Retención urinaria; Insuficiencia renal; Sensibilidad a la Carbamazepina o a los antidepresivos tricíclicos. (*Formulario nacional de medicamentos 2005 Pág. 256*)

2.6.11 Intoxicación por Carbamazepina (CBZ).

La toxicidad de la Carbamazepina puede ser bien dependiente o independiente de la dosis. Con respecto a esta última son reacciones inmunológicas e idiosincrásicas, las cuales son responsables de la mayoría de las muertes y se producen durante tratamientos crónicos.

Estos efectos tóxicos incluyen supresión de la actividad de la médula ósea, hepatitis, nefritis túbulo intersticial, miocardiopatía, hiponatremia y dermatitis exfoliativa. (www.sup.org.uy/Archivos/adp76-1/pdf/adp76-1_8.pdf Uruguay 2010).

La mayoría de los casos fatales descritos han sido después de la ingestión de 60 mg de forma aguda o bien después de la ingestión de 6 mg en un paciente con un tratam

2.6.12 Cuadro clínico:

Los hallazgos clínicos sugestivos de una intoxicación por Carbamazepina incluyen la triada coma, síndrome anticolinérgico y alteraciones del movimiento.

El examen físico revelará características comunes con la intoxicación por fármacos hipnótico-sedantes aunque con mayor efecto sobre el sistema cerebello-vestibular, central y anticolinérgico periférico, y alteraciones del movimiento característicos de la intoxicación por neurolépticos.

Los signos y síntomas incluyen hipotensión, hipotermia, depresión respiratoria, obnubilación que progresara al coma, disminución o exaltación de los reflejos tendinosos profundos y disartria.

El paciente puede estar también agitado, intranquilo, irritable, con alucinaciones o puede también tener convulsiones.

Los signos de la disfunción cerebello-vestibular serían, ataxia, oftalmoplejía, diplopía y ausencia de los reflejos de ojos de muñeca.

Los signos anticolinérgico serían hipertermia, taquicardia, hipertensión, retención urinaria.

Al evaluar a un paciente con sospecha de una intoxicación con Carbamazepina, es importante identificar aquellos con mayor riesgo de toxicidad neurológica y cardiovascular. Puesto que las complicaciones respiratorias son frecuentes, es importante realizar un estudio radiológico y determinaciones de gases arteriales en pacientes con riesgo de bronco aspiración o episodio de apnea.

2.6.13 Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial de la intoxicación por Carbamazepina es extenso, debido a que su cuadro clínico inicial puede ser similar a las intoxicaciones por fármacos hipnótico-sedantes, anti-colinérgicos y otros anticonvulsivantes. En pacientes en tratamiento con Carbamazepina para un cuadro convulsivo es difícil distinguir entre una exacerbación de su enfermedad de base y un cuadro tóxico por la CBZ.

El diagnóstico definitivo de la toxicidad dependiente de la dosis se realiza por demostración cuantitativa de niveles elevados de Carbamazepina y Carbamazepina-epóxido en el suero.

2.6.14 Tratamiento.

En pacientes con sospecha de ingesta de Carbamazepina, a los que han tomado una cantidad mínima o están asintomáticos se les realizará vaciamiento gástrico y administración de carbón activado; ingreso hospitalario hasta que los niveles de CBZ se encuentren dentro de los límites terapéuticos y se haya eliminado la posibilidad de acumulación.

En los pacientes que han ingerido varios gramos de Carbamazepina, que presentan signos evidentes de intoxicación o niveles plasmáticos muy elevados, se aconseja su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, aunque el tratamiento es prácticamente sintomático, no existiendo antidotos. Se debe mantener una monitorización electrocardiográfica continúa para detectar arritmias o trastornos de la conducción.

El método más eficaz para disminuir la absorción de la Carbamazepina es el lavado gástrico, previa protección de la vía aérea si es preciso, para evitar la posibilidad de bronco aspiración de contenido gástrico. Al final del lavado gástrico se administrara carbón activado por sonda nasogástrica, a una dosis de 50-100 gr. y posteriormente cada dos horas a dosis de 12,5 gr. hasta que los niveles plasmáticos se encuentren dentro de los límites terapéuticos.

Toxicidad aguda: Dosis mínima letal conocida: en adultos, más de 60 g (hombre de 39 años). Dosis máximas conocidas con supervivencia: adultos, 30 g (mujer de 31 años); niños, 10 g (niño de 6 años); niños pequeños, 5 g (niña de 3 años).

Signos y síntomas: Los primeros signos y síntomas aparecen después de 1 a 3 horas. Los trastornos neuromusculares son los más sobresalientes.

En general, los trastornos cardiovasculares son más leves, y las complicaciones cardiacas solamente ocurren cuando se han ingerido dosis muy altas (mayores de 60 g).

Respiración: Respiración irregular, depresión respiratoria.

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipotensión o hipertensión, choque, trastornos en la conducción.

Sistema nervioso y músculos: Trastornos de la conciencia, de severidad variable hasta coma profundo; convulsiones, especialmente en niños pequeños, inquietud motora, sacudidas musculares espasmódicas, opistótonos, ataxia, somnolencia, vértigo, midriasis, nistagmos, adiadococinesia, trastornos psicomotores, y dismetría; hiperreflexia inicial, seguida por hiporreflexia.

Tracto gastrointestinal: Náusea y vómito.

Hallazgos de laboratorio: Casos aislados de sobredosis han incluido leucocitosis, cuenta baja de leucocitos, glucosuria y acetonuria.

Eliminación del fármaco: Inducción del vómito; lavado gástrico. Aun cuando hayan transcurrido más de 4 horas después de la ingestión del fármaco, se debe irrigar el estómago repetidamente, en especial si el paciente también ha consumido alcohol.

Medidas para disminuir la absorción: Carbón activado y laxantes.

3.1 Tipo De Estudio

Cuali-cuantitativa: El presente estudio tiene la característica de ser Cualitativo ya que explora y analiza los factores de riesgos que favorecen el desencadenamiento de las reacciones adversas en el niño o la niña que está siendo medicado con Carbamazepina como son: las patologías asociadas, poli medicación, dosis e intervalo de dosis; además averigua las reacciones adversas medicamentosas que se presentan en cada uno de los casos lo que la convierte en un estudio cualitativo. no obstante es cuantitativo por que obtenemos datos numéricos de las variables como : a cuántos niños y cuantas niñas se estudian según la edad ;cuántos niños y niñas presentan reacciones adversas , además que número de niños y niñas presentan reacciones adversas más frecuentes, reacciones adversas menos frecuentes y reacciones adversas raras.

Retrospectivo: los datos utilizados para la investigación corresponden a los meses de enero a marzo del 2011 detallados en los registros del área de neurología del hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” por lo cual convierte el estudio en retrospectivo.

Corte transversal: la investigación es transversal por que se estudian las reacciones adversas que aparecen en niños y niñas con crisis convulsivas de 6 a 12 años. Investigando las causas de estas, en el tiempo pasado.

3.2 Descripción del Ámbito de Estudio

El Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” ubicado del colegio Normal Central “Alesio Blandón” de Managua, 1 cuadra arriba 2 cuerdas al sur, el cual es un centro de referencia nacional con atención especializada a niños y niñas de 0-16 años.

Cuenta con 14 salas las cuales son: Emergencia, UTI (Cuidados intensivos), UCI (Cuidados intermedios), Infectología, Neonatología, Lactantes, Salas de especialidades, Sala de Hematología, Onco I, Onco II, Cirugía, Medicina I, Medicina II, Emergencia intensiva III.

3.3 Población y Muestra

La población y la muestra fueron encontradas a conveniencia por lo que la población está representada por 90 casos de niños y niñas que padecen de crisis convulsivas y que están tomando Carbamazepina.

La muestra está comprendida por 17 expedientes que corresponde a 17 niñas y niños de 6 – 12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” a los cuales se les administra Carbamazepina y presentan reacciones adversas.

3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.4.1 criterios de inclusión:

- Niños y Niñas que presentan crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”
- Niños y Niñas que toman Carbamazepina en el área de neurología del hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”
- Niños y Niñas que presentan Reacciones Adversas Medicamentosas.

3.4.2 Criterios de exclusión:

- Niños y Niñas que no estén dentro de las edades.
- Niños y Niñas que no estén usando Carbamazepina.

3.5 Variables:

3.5.1 Variables Independientes:

- Edad

- Sexo

3.5.2 Variables Dependientes:

- Factores de riesgo.
- Reacciones adversas medicamentosas
- Carbamazepina.

3.5.3 Operacionalización de Variables.

| Variables dependientes | Definición | Indicadores | Escala |
|---------------------------------|--|---|--|
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio. | Años cumplidos de los niños al momento de ser atendidos. | 6-8 años 8-10 años 10-12 años |
| Sexo | Características fenotípicas del niño con relación a sus genitales externos | Genero | Femenino Masculino |
| Variables independientes | Definición | Indicadores | Escala |
| Factores de Riesgo | Aquellas características y atributos que se presentan asociados diversamente con la enfermedad. Los factores de riesgo no son necesariamente las causas, sólo sucede que están asociadas con el evento. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patologías ➤ Polimedicación | Síndrome de Guillen Barre. Retraso mental. Miopía severa. Microcefalia. Eritromicina Acetaminofen Diazepam Diclofenac |
| Reacciones Adversas | Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Frecuentes ➤ Menos frecuentes ➤ Raros | Mareos. Cefalea. Vómitos. Somnolencia. Nistagmos. Agitación. Reacciones Alérgicas(urticaria, prurito). Depresión. Síndrome de Steven Johnson. Disnea. |
| Carbamazepina | Disminuye la propagación de los impulsos anormales en el cerebro al suprimir los canales de sodio y al anular los potenciales de acción repetitiva en el foco epiléptico | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Crisis epilépticas | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Crisis Parciales. ➤ Crisis Generalizadas. |

3.6 MATERIAL Y METODO

3.6.1. Materiales para recolectar la información

Tomando en cuenta los objetivos y para obtener una información más exacta, se elaboró una ficha de recolección de datos que contiene lo siguiente: las reacciones adversas medicamentosas por el uso de Carbamazepina, tipo de convulsión que presentaban.

3.6.2 Fuentes de información

- Textos bibliográficos:
- Libros de farmacología.
- Diccionarios médicos.
- Manuales farmacológicos.

Sitio Web: se recopiló información de portales Web con fundamento científico.

3.6.3 Materiales para procesar la información

Los datos obtenidos en la ficha de recolección de datos se procesan en una matriz de Excel. En la cual se generan tablas y gráficos con cruce de variables simples que facilitan la interpretación de los resultados.

3.6.4 Método

Se utiliza el método cuantitativo realizando el análisis obtenido en los Expedientes Clínicos, y Fichas de recolección de datos.

4.1 RESULTADOS

La población se selecciona a conveniencia obteniendo 90 casos de niños y niñas de los cuales 17 casos presentaron reacciones adversas al utilizar Carbamazepina en crisis convulsivas.

Los resultados obtenidos de la investigación son los siguientes:

El sexo femenino (niñas) predomina con 11 casos (64.70 %).

El sexo masculino (niños) representado por 6 casos (35.29 %). (*Anexo 8*)

Los niños y niñas se agruparon en dos rangos de edades, obteniendo los siguientes resultados:

De 6- 8 años: 6 niñas (35.29%) y 4 niños (23.52%).

De 9 – 12 años: 5 niñas (29.41 %) y 2 niños (11.76%). (*Anexo 9*)

Los factores de riesgo que los niños y niñas presentan al tomar Carbamazepina están:

Otras patologías como: el síndrome de Guillen Barre con 1 niño (5.88%), retraso mental con 2 niñas(11.76%), miopía severa con 1 niño(5.88%) y 3 niñas (17.64 %), microcefalia con 1 niña (5.88%) . (*Anexo 10*)

Uso de otros medicamentos: Diazepam 3 niñas (17.64 %) y 2 niños (11.76 %), Acetaminofen a 2 niñas (11.76 %), 1 niño (5.88%), Eritromicina a 1 niña (5.88%), Diclofenac a 1 niña (5.88 %). (*Anexo 11*)

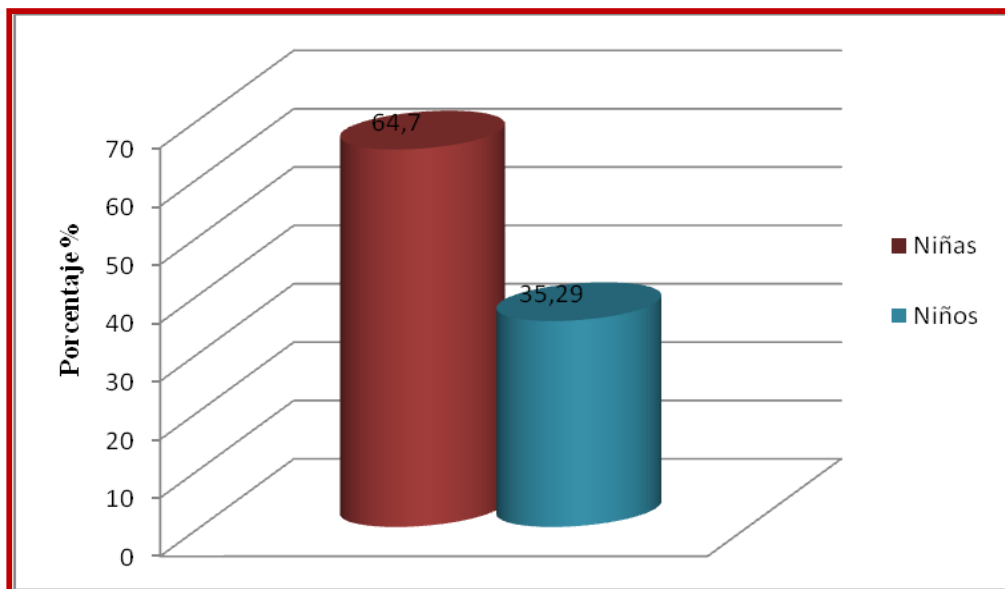
Las reacciones adversas que se presentan en niños y niñas en estudio por el uso de Carbamazepina son: la cefalea con 2 niños y 5 niñas (41.18%), somnolencia con 3 niños y 2 niñas (29.42%), reacciones dermatológicas (fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa) con 3 niñas y 1 niño (23.53 %) y vómito a 1 niña (5.88%). (*Anexo 12*)

Al clasificar las reacciones adversas según la literatura observamos que las reacciones adversas comunes (cefalea, somnolencia vómito) se presentan en 13 niños y niñas (76.47 %), seguido de las reacciones adversas menos frecuentes como reacciones dermatológicas (fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa) en 4 niños y niñas (23.52). (*Anexo 13*)

4.2 ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Sexo

Gráfico N°1



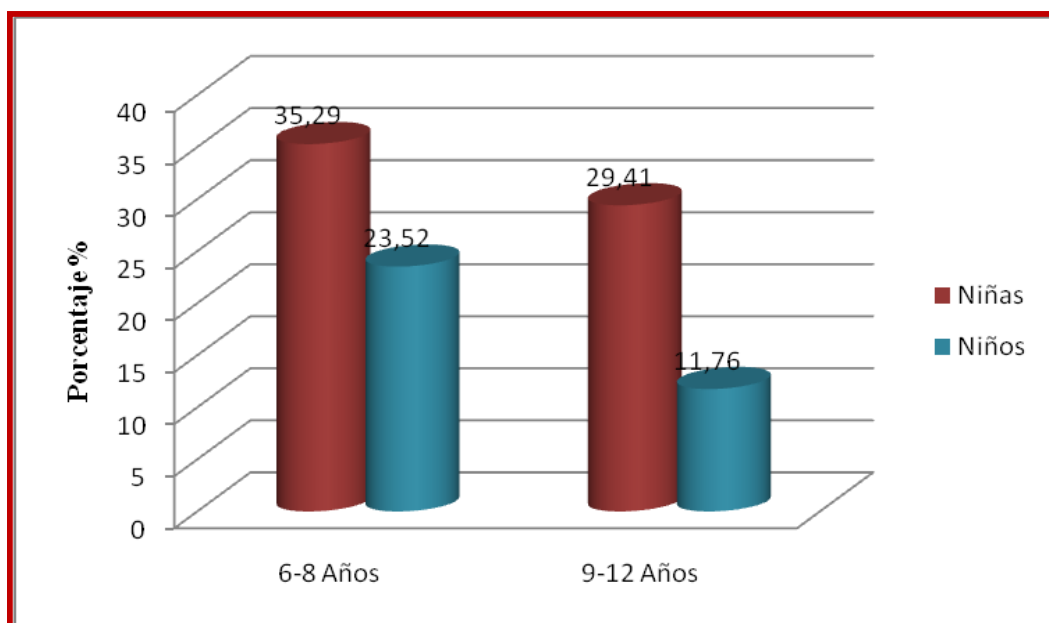
Fuente : Tabla 1

Los niños y niñas son especialmente susceptibles a los efectos secundarios de los medicamentos, porque su capacidad para metabolizarlos no se ha desarrollado completamente.

Hay un número de factores potenciales que podrían explicar el mayor riesgo de reacciones adversas graves en las niñas, tales como las diferencias relacionadas con el sexo (menor peso corporal y el tamaño del órgano, y un mayor porcentaje de grasa corporal). Esto explica la forma en que los fármacos son absorbidos, metabolizados y eliminados por el cuerpo.

Edad

Gráfico N°2

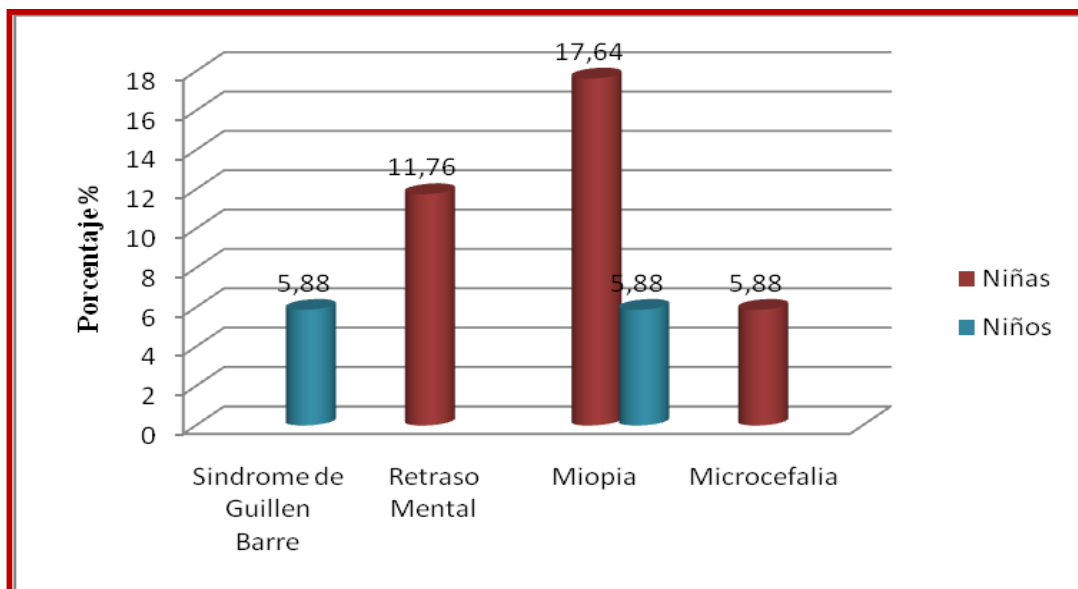


Fuente : Tabla 2

Durante el crecimiento en niños y niñas se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que afectan los procesos de absorción dado que esta puede estar modificada debido a la rapidez del tránsito intestinal, distribución y metabolismo de los medicamentos.

Otras Patologías encontradas Niños y Niñas que utilizan Carbamazepina

Gráfico N°3

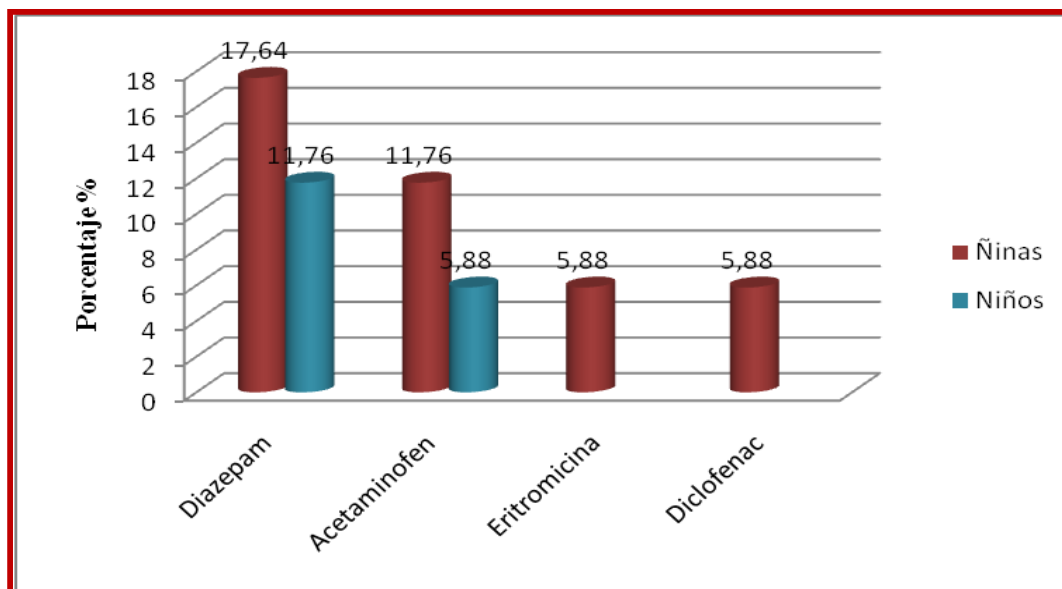


Fuente : Tabla 3

La variabilidad en la respuesta a un medicamento depende principalmente de factores farmacodinámicos : (Factores patológicos como: enfermedades que afectan a la absorción de fármacos, Factores Iatrogenos: la interacciones entre medicamentos administrados simultáneamente que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y por lo tanto la relación entre niveles plasmáticos y los efectos de los medicamentos), tal como lo indica la farmacología humana de Masson.

Polimedicación en Niños y Niñas que utilizan Carbamazepina.

Gráfico N°4

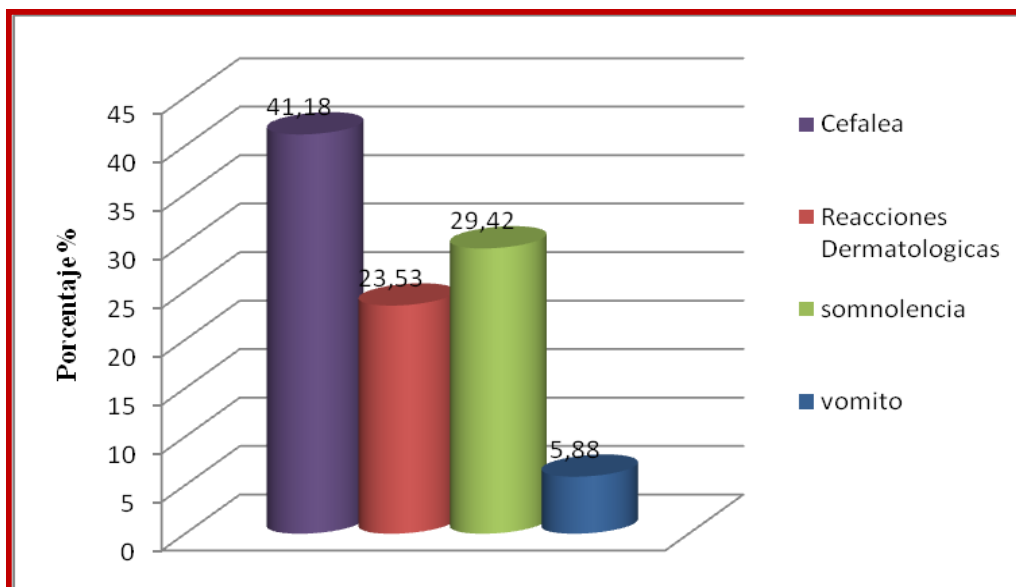


Fuente : Tabla 4

Hay medicamentos que actúan sobre el metabolismo hepático de Carbamazepina, provocando una disminución de los niveles plasmáticos y disminución de su efecto terapéutico. Existen datos clínicos según el prospecto de la Carbamazepina de esta interacción con los siguientes medicamentos: Diazepam, Acetaminofen, Eritromicina, Diclofenac.

Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina.

Gráfico N°5

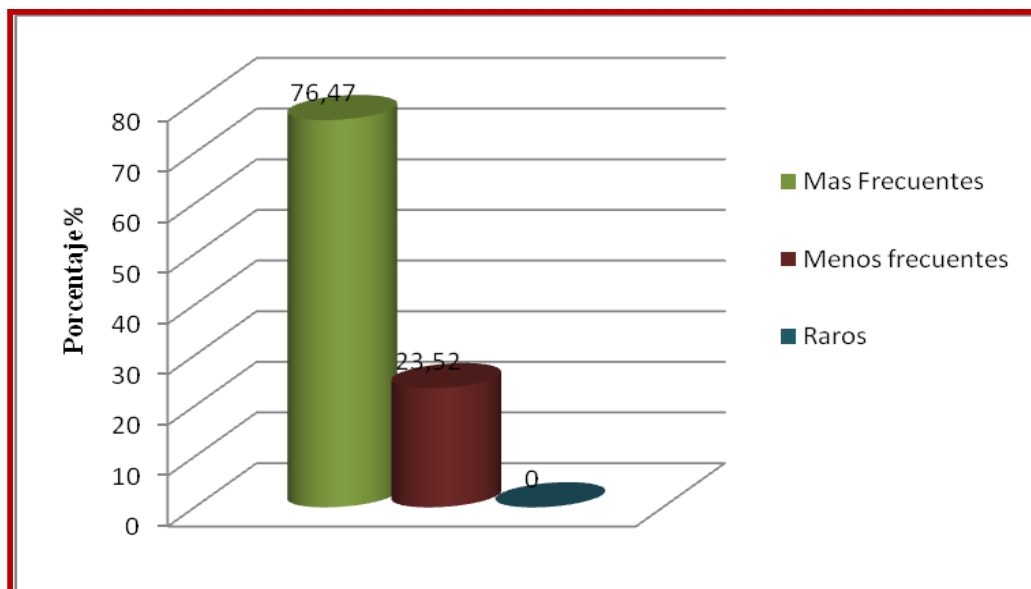


Fuente : Tabla 5

En el estudio se encontró que las reacciones adversas que presentaban las niñas y niños tales como: cefalea, reacciones dermatológicas, somnolencia se manifestaron con mayor proporción debido a factores de riesgo como la miopía y otros medicamentos (Diazepam) produce cefalea, por lo tanto la cefalea esta en primer lugar.

Clasificación de las Reacciones Adversas por el Uso de Carbamazepina.

Gráfico N°6



Fuente : Tabla 6

Las reacciones adversas por el uso de Carbamazepina, tal y como lo indica su literatura están clasificadas en reacciones adversas frecuentes: cefaleas, somnolencias, vomito, menos frecuentes:(reacciones alérgicas) y en el caso de las reacciones adversas raras.

En nuestro estudio coincide con las reacciones adversas más frecuentes, menos frecuentes.

5.1 CONCLUSIONES

El género que presenta más reacciones adversas por el uso de Carbamazepina es el sexo femenino (niñas).

El rango de edades que predomina las reacciones adversas por el uso de Carbamazepina es de 6 – 8 años.

Los factores de riesgo a los cuales están expuestos los niños y niñas en estudio son: otras patologías que presentan estos niños y niñas al usar Carbamazepina (Síndrome de Guillen Barre, Retraso Mental, Miopía, Microcefalia).Otros medicamentos que se utilizan simultáneamente (Diazepam, Acetaminofen, Eritromicina, Diclofenac).

Las reacciones adversas encontradas por el uso de Carbamazepina en niños y niñas son: cefalea seguido de las reacciones dermatológicas, somnolencia y vomito.

Las reacciones adversas medicamentosas encontradas según su intensidad se clasifican: más frecuentes, menos frecuentes.

5.2 RECOMENDACIONES

- Informar a las autoridades del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" los resultados de esta investigación para que de esta manera se tomen en cuenta al momento de prescribir la Carbamazepina en niños de 6 -12 años.
- Llevar un registro más estricto de las reacciones adversas al momento de indicar la Carbamazepina para mejorar la salud de los niños y niñas.
- Dar seguimiento a esta investigación en estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica. Décima edición. México D. F. – Santafé de Bogotá: Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
- Diccionario Médico Zamora. Segunda edición. Imprelibros S.A. de Cali.
- Fauci; Braunwald; Kasper; Hauser; Longo; Jameson; Localozo; Harrison; Principios de Medicina interna. Décima séptima edición. (2007) México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Farmacología II edición. Richrad A. Champei, Mary J.Micek.
- Farmacología humana IV edición. Masson.
- Formulario Nacional De Medicamentos (FMN)2005. MINSA/CIMED. Sexta edición.
- Goodman, Louis S.; Gilman, Alfred. (2007). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Hernández-Sampieri, Roberto; Fernández-Collado, Carlos y Baptista-Lucio, Pilar (2003). Metodología de la investigación. Tercera edición, México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Manual Harriet Lane de pediatría. Veronica. L. Gunn, Christian Nechyba .

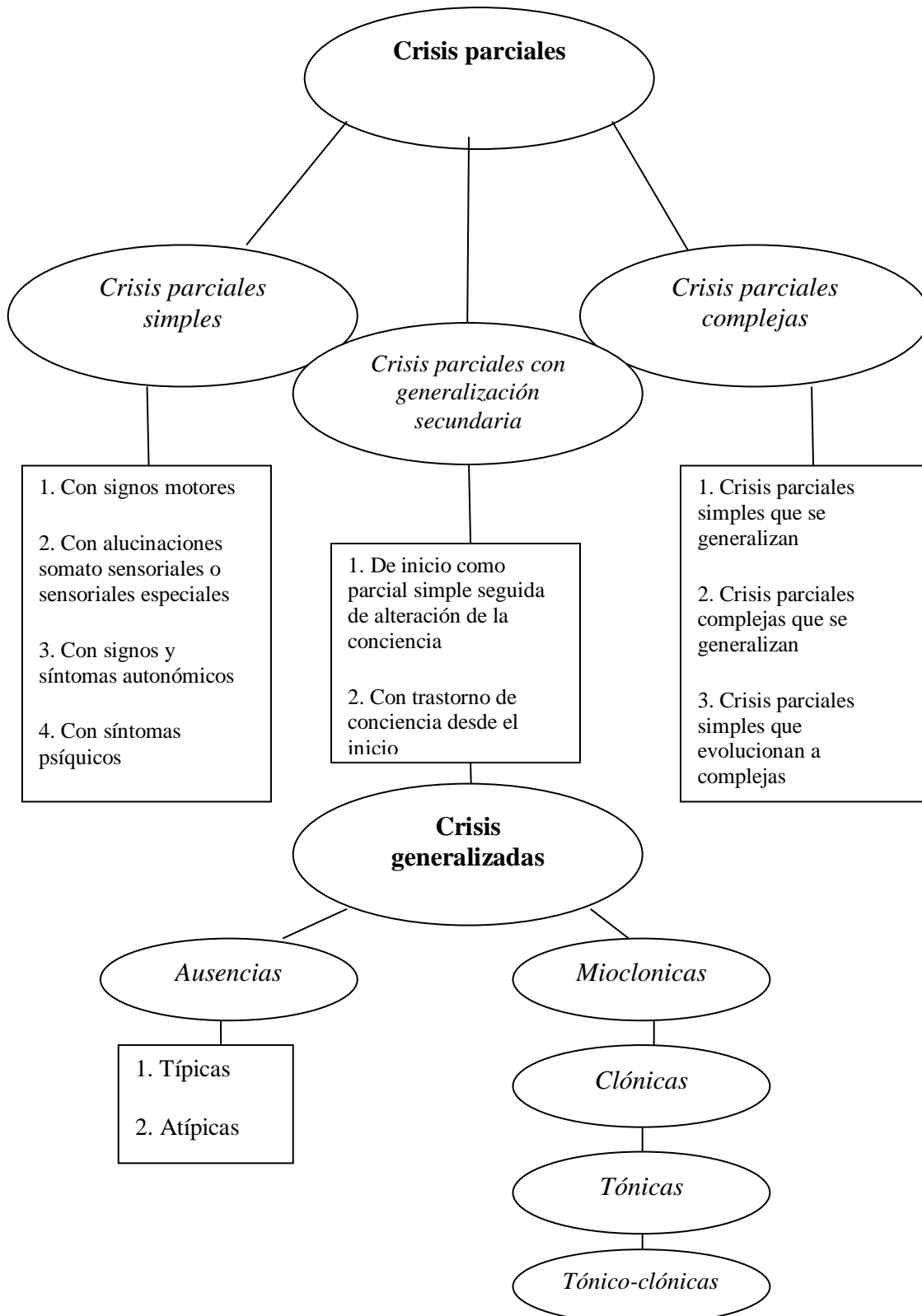
WEBGRAFIA:

- Anónimo. www.wikipedia.org
- www.facmed.unam.mx/bmnd/gi.
- Anónimo. www.wikipedia.orgx

Anexos

ANEXO 1

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE CRISIS EPILEPTICAS.



ANEXO 2

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE EPILEPSIAS, SINDROMES EPILEPTICOS Y CRISIS SITUACIONALES.

1. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS RELACIONADOS A UNA LOCALIZACION (PARCIALES, FOCALES)

1.1 Epilepsias parciales idiopáticas (dependientes de la edad)

- Epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica)
- Epilepsia infantil benigna con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura

1.2. Epilepsias Parciales Sintomáticas

- Epilepsia parcial continua progresiva de la niñez (síndrome de Kojewnikoff)
- Síndromes caracterizados por crisis con un modo específico de provocación
- Epilepsias según localización lobar.
- Epilepsias del Lóbulo Frontal Epilepsias del Lóbulo Parietal
- Epilepsias del Lóbulo Temporal Epilepsias del Lóbulo Occipital

1.3. Epilepsias parciales criptogénicas

- De etiología no constatada u oculta.

2. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS GENERALIZADOS

2.1. Epilepsias generalizadas idiopáticas (dependientes de la edad)

- Convulsiones neonatales benignas familiares
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna del niño
- Epilepsia de ausencia de la niñez (picnolepsia)
- Epilepsia de ausencias juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar
- Epilepsias con crisis reflejas
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

2.2. Epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut-Dravet
- Epilepsia con crisis mioclono-astáticas

- Epilepsia con ausencia mioclónicas

2.3. Epilepsias generalizadas sintomáticas.

2.3.1 Etiología inespecífica

- Encefalopatía mioclónica precoz.
- Encefalopatía epiléptica infantil precoz con brotes de supresión.
- Otras epilepsias generalizadas sintomáticas.

2.3.2 Síndromes específicos

- Crisis epilépticas como complicación de otras enfermedades

3. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS EN LOS QUE NO ES POSIBLE DETERMINAR SI SON GENERALIZADOS O FOCALES

3.1. Epilepsias y síndromes epilépticos que presentan a la vez crisis generalizadas y crisis focales.

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- Epilepsia con puntas-ondas continuas durante el sueño lento
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Otras epilepsias indeterminadas

3.2. Epilepsias y síndromes epilépticos cuyas características no permiten clasificarlos como generalizados o focales

4. SINDROMES ESPECIALES

4.1. Crisis en relación a una situación en especial

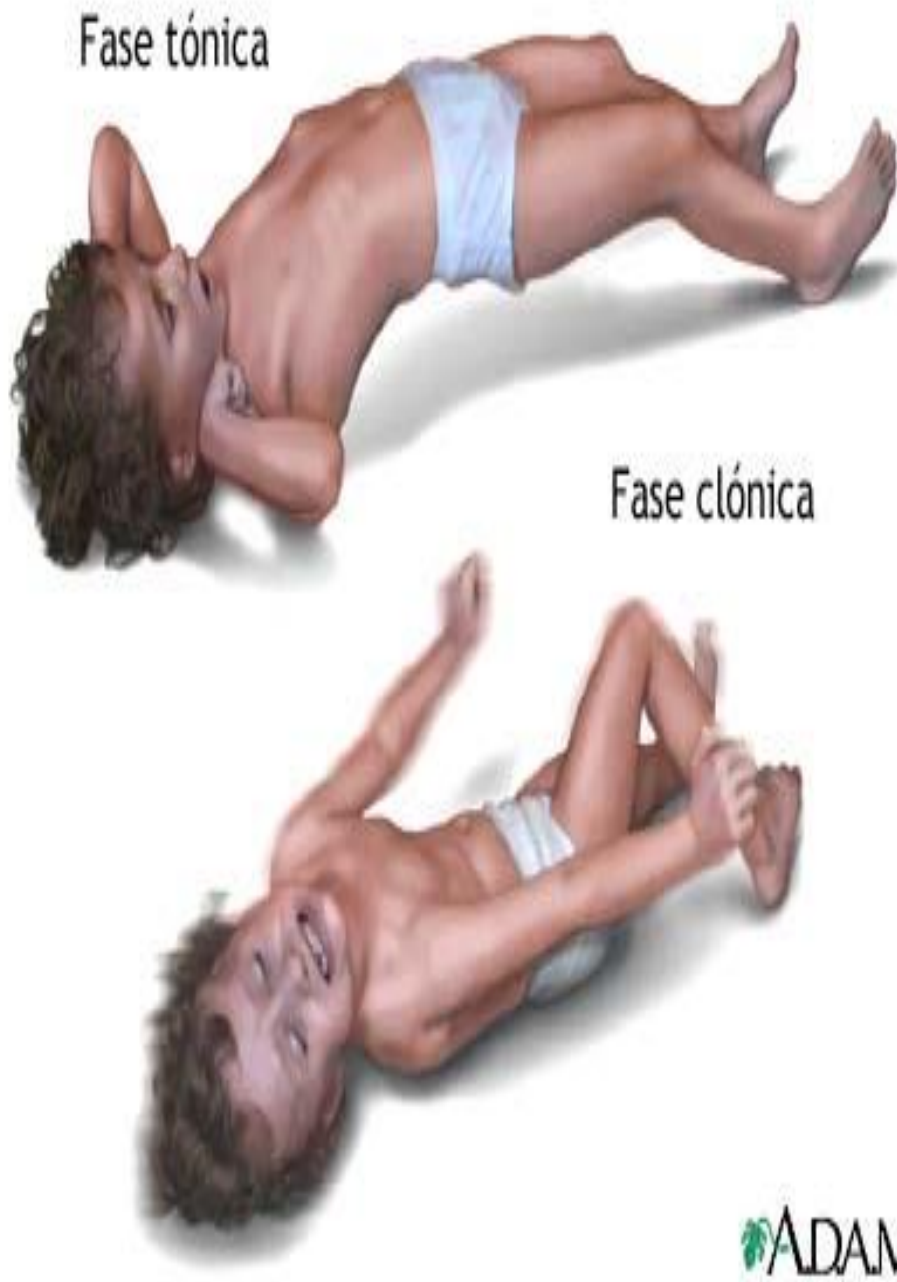
- Convulsiones febriles
- Crisis aisladas o estados epilépticos aislados
- Crisis relacionadas a eventos metabólicos o tóxicos agudas.

ANEXO 3

CRITERIOS DE EPILEPSIA SINTOMATICA.

| |
|--|
| 1. Antecedente de un evento que haya implicado sufrimiento cerebral y que haya dejado o pueda dejar, secuelas definitivas (pérdida neuronal, gliosis, etc.). |
| 2. Existencia de una semiología neurológica deficitaria, que constituya una prueba de la existencia de una lesión cerebral. Es necesario que el tipo de epilepsia esté conforme a la lesión |
| 3. Considerar que la constatación de anomalías en los exámenes de neuroimagen, tales como la tomografía computada (TAC) o la imagen por resonancia magnética (IRM), no representan más que una prueba circunstancial con las mismas restricciones que los déficits neurológicos focales |
| 4. Considerar que las anomalías cerebrales constatadas mediante los estudios de evaluación funcional del sistema nervioso, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), no son necesariamente prueba formal de una lesión epileptogénica |
| 5. El electroencefalograma (EEG) puede poner en evidencias las anomalías asociadas a los paroxismos epilépticos, aún cuando los otros exámenes resulten negativos. Dichas anomalías son sintomáticas de una lesión cerebral (foco epiléptico). |

ANEXO 4.



ANEXO 5

PATRONES CONVULSIVOS FRECUENTES

| TIPO CLÍNICO | LOCALIZACIÓN |
|---|----------------------------------|
| Somáticas motoras | Circunvolución pre-rolándica |
| <ul style="list-style-type: none"> • Jacksonianas(motoras focales) • Masticatorias, salibatorias, paro de lenguaje • Rotación de cabeza y ojos relacionada con los movimientos de los brazos o posturas atetoides distonicas | Núcleos amigdaloides |
| | Corteza motora complementaria |
| | Post-rolándica contra-lateral |
| Somáticas y sensitivas especiales (aura) | Occipital |
| <ul style="list-style-type: none"> • Somato sensitivas • Imágenes sin forma, luces • Auditivas • Vertiginosas • Olfatorias • Gustativas • Viscerales :vegetativas | Circunvoluciones de Heschl |
| | Temporal superior |
| | Temporal mescal |
| | Insulina |
| Crisis parciales complejas | Corteza insular orbitofrontal |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones formadas • Ilusiones • Experiencias discognitivas • Estados afectivos • Automatismo | Neocorteza temporal |
| | Temporal |
| Ausencias | Temporal y frontal |
| Mioclónica epiléptico bilateral | Corteza frontal |
| | Retículo cortical, frontocentral |

ANEXO 6

Cuadro 20-1. Clasificación de las convulsiones epilépticas

| <i>Tipo de convulsión</i> | <i>Características</i> | <i>Anticonvulsivos clásicos</i> | <i>Fármacos anticonvulsivos de creación reciente</i> |
|--|--|--|--|
| CONVULSIONES PARCIALES: | | | |
| Parciales simples | Diversas manifestaciones que dependen de la región de la corteza activada por la crisis convulsiva (<i>p. ej.</i> , si la corteza motora representa al pulgar izquierdo, se producen sacudidas de dicho dedo; si la corteza somatosensorial representa al pulgar izquierdo, se producirán parestesias del pulgar izquierdo) que duran aproximadamente 20 a 60 s. El aspecto clave es la conservación del conocimiento. | Carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital, primidona, valproato | Gabapentina, lamotrigina |
| Parciales complejas | Pérdida del conocimiento que dura 30 s a 2 min, en muchos casos aunada a movimientos propositivos, como chasquear los labios o agitar la mano. | Carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína, primidona, valproato | Gabapentina, lamotrigina |
| Parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria | La convulsión simple o parcial compleja evoluciona hasta convulsión tonicoclónica, con pérdida del conocimiento y contracciones sostenidas (tónicas) de los músculos de todo el cuerpo, a lo que siguen periodos de contracción muscular alternada con periodos de relajación (convulsiones clónicas), que en su forma característica duran uno a dos minutos. | Carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína, primidona, valproato | Gabapentina, lamotrigina |
| CONVULSIONES GENERALIZADAS: | | | |
| Crisis de ausencia | Inicio repentino de pérdida del conocimiento, aunado a mirada fija e interrupción de las actividades que se estaban efectuando, y que dura de manera característica menos de 30 segundos. | Clonazepam, etosuximida, valproato | Lamotrigina |
| Convulsión mioclónica | Contracción muscular breve (quizá de un segundo de duración) de tipo choque eléctrico, ya sea circunscrita a parte de una extremidad, o generalizada. | Valproato | |
| Convulsión tonicoclónica | Lo mismo que en el caso de las convulsiones parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria, salvo que no van precedidas por una convulsión parcial. | Carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína, primidona, valproato | |

ANEXO 7**FORMAS FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE CARBAMAZEPINA**

| DCI / Nome Genérico | Nome do Medicamento | Dosagem | Forma Farmacêutica |
|---------------------|---|-------------|------------------------------------|
| Carbamazepina | Carbamazepina Alter 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Alter 400 mg Comprimidos | 400 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Carbazol 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Carbazol 400 mg Comprimidos | 400 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Generis 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Generis 400 mg Comprimidos | 400 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Labesfal 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Labesfal 400 mg Comprimidos | 400 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Merck Genéricos 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido de liberação prolongada |
| Carbamazepina | Carbamazepina Merck Genéricos 400 mg Comprimidos | 400 mg | Comprimido de liberação prolongada |
| Carbamazepina | Carbamazepina Sandoz 200 mg Comprimidos | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Carbamazepina Sandoz 200 mg Comprimidos de Liberação Prolongada | 200 mg | Comprimido de liberação prolongada |
| Carbamazepina | Carbamazepina Sandoz 400 mg Comprimidos de Liberação Prolongada | 400 mg | Comprimido de liberação prolongada |
| Carbamazepina | Tegretol | 200 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Tegretol | 400 mg | Comprimido |
| Carbamazepina | Tegretol | 100 mg/5 ml | Xarope |
| Carbamazepina | Tegretol Cr | 400 mg | Comprimido de liberação prolongada |
| Carbamazepina | Tegretol Cr | 200 mg | Comprimido de liberação prolongada |

ANEXO 8

Sexo

TABLA N°1

| Genero | Total | % |
|---------------|--------------|----------|
| Niñas | 11 | 64.70 |
| Niños | 6 | 35.29 |
| Total | 17 | 99.99 |

Fuente: expedientes clínicos.

ANEXO 9

Edad

TABLA N°2

| Edad | Niños | % | Niñas | % |
|-------------|--------------|----------|--------------|----------|
| 6-8 años | 4 | 23.52 | 6 | 35.29 |
| 9-12 años | 2 | 11.76 | 5 | 29.41 |
| Total | 6 | 35.28 | 11 | 64.70 |

Fuente: expedientes clínicos.

ANEXO 10**Otras patologías en niños y niñas que utilizan Carbamazepina.****TABLA N°3**

| Patologías | Niños | % | Niñas | % | Total | % |
|---------------------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| Síndrome de Guillen Barre | 1 | 5.88 | --- | --- | 1 | 5.88 |
| Retraso mental | --- | 0 | 2 | 11.76 | 2 | 11.76 |
| Miopía severa | 1 | 5.88 | 3 | 17.64 | 4 | 23.52 |
| microcefalia | --- | 0 | 1 | 5.88 | 1 | 5.88 |

Fuente: expedientes clínicos.

ANEXO 11

Polimedicación en Niños y Niñas que utilizan Carbamazepina.

TABLA N°4

| Fármacos | Niños | % | Niñas | % | Total | % |
|-----------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| Diazepam | 2 | 11.76 | 3 | 17.64 | 5 | 29.41 |
| Acetaminofen | 1 | 5.88 | 2 | 11.76 | 3 | 17.64 |
| Eritromicina | 0 | 0 | 1 | 5.88 | 1 | 5.88 |
| Diclofenac | 0 | 0 | 1 | 5.88 | 1 | 5.88 |

Fuente: expedientes clínicos.

ANEXO 12

Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina.

TABLA N°5

| Reacciones adversas | Total | Porcentaje |
|----------------------------|--------------|-------------------|
| Cefalea | 7 | 41.18 % |
| Reacciones dermatológica. | 4 | 23.53 % |
| Somnolencia | 5 | 29.42 % |
| Vomito | 1 | 5.88% |
| Total | 17 | 100 % |

Fuente: expedientes clínicos.

ANEXO 13

Clasificación de las Reacciones Adversas por el uso de Carbamazepina

TABLA N°6

| Reacciones Adversas | Total | % |
|--|-------|-------|
| Más Frecuentes (ceféala , somnolencia, vomito) | 13 | 76.47 |
| Menos Frecuentes(fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa,) | 4 | 23.52 |
| Raros | 0 | 0 |
| Total | 17 | 100 |

Fuente: expedientes clínicos.